

Beigelegt:

Pohl-Pincus, Entstehung und Wesen der Immunität bei Variola und Scarlatina S.-A. aus Virchows Archiv 1884, XCVI, 413-438



Untersuchungen

über die

Wirkungsweise der Vaccination.

Von

Dr. med. J. Pohl-Pincus
in Berlin.

1834-1895

Mit 4 lithographirten Tafeln.

Berlin 1882.
Verlag von August Hirschwald.
NW. Unter den Linden 68.


YALE
MEDICAL
HISTORICAL
LIBRARY

Vorwort.

Die hier folgende Arbeit behandelt innerhalb des Bereiches der Vaccinationslehre die beiden Fragen:

Wie verläuft die locale Infection, bevor und nachdem der Organismus die Immunität gegen das Pockengift erlangt hat? und

In wie weit ist es möglich, aus der Verschiedenheit des Verlaufes der beiden localen Processe einen Einblick in die Wirkungsart des inficirenden Giftes und in die Entstehungsweise der Immunität zu erhalten?

Da die Veränderungen an den inficirten Geweben der Versuchsthiere die Basis für alle Erörterungen bilden, ergab sich für die Darstellung die Nothwendigkeit, die einzelnen Schlussfolgerungen vielfach Schritt für Schritt an die anatomischen Befunde anzuknüpfen.



Inhalt.

Zweiter Abschnitt.

Dritter Abschnitt.

Methode und Technik.

Die Versuche sind in folgender Weise angestellt worden:

Kälber wurden an der einen Brust- und Bauchseite mittelst 20 bis 25 Schnitten oder Stichen mit Vaccina geimpft; in den folgenden 10 Tagen wurden alle 12 Stunden je 1 oder 2 Impfstellen herausgeschnitten, auf Kork ausgespannt und in absoluten Alkohol gelegt. Der Alkohol ist unvortheilhaft für die spätere Untersuchung der Structur einzelner Gewebstheile, aber er giebt die verhältnissmässig grösste Sicherheit für die Beurtheilung der Mikrokokken-Verhältnisse in vivo und er fixirt doch zugleich für die nachfolgende Färbung manche Feinheiten der Kern-Structur, welche sich diagnostisch verwerthbar erweisen.

Einige Tage, nachdem die Immunität gegen das Vaccinagift eingetreten (am 12. bis 14. Tage nach der ersten Impfung) wurden die Thiere in gleicher Weise an der anderen Brust- und Bauchseite mit Vaccina geimpft; die einzelnen Impfstellen wurden wiederum nach je 12 Stunden herausgeschnitten und in absoluten Alkohol gelegt.

Ob die erste Impfung erfolgreich gewesen, lässt sich allein aus ihrem Verlauf (auch bei einer gewissen Erfahrung auf diesem Gebiete) nicht mit Sicherheit schliessen; erst der Verlauf der zweiten Impfung entscheidet hierüber.

Hat die erste Impfung Immunität erzeugt, so ist der Verlauf der zweiten Impfung folgender: es entwickelt sich sehr rasch eine Papel, aus dieser am Ende des ersten Tages oder am Anfang des zweiten ein Bläschen, dessen Basis sich hart anfühlt; im Lauf des dritten Tages schwindet diese Härte; am vierten bezeichnet nur ein kleiner bräunlicher Schorf die Impfstellen: das Thier ist mit der zweiten Infection fertig.

Auch diejenigen Thiere, bei welchen nach der ersten Impfung

nicht deutliche Bläschen entstanden, sondern früh Verschorfungen eingetreten waren, zeigten nach der zweiten Impfung deutliche Bläschenbildung; so dass selbst sehr erfahrene Impf- und Thierärzte bei Betrachtung dieser Bläschen der zweiten Vaccination vermutheten: die vorausgegangene erste Impfung sei erfolglos gewesen; die Thiere erwiesen sich jedoch als (durch die erste Impfung) erfolgreich vaccinirt*).

Die ausgeschnittenen Hautpartien wurden (in der Regel senkrecht zur Oberfläche) mit dem Mikrotom in lückenlose Schnitte zerlegt. Ich habe nach einigen Versuchen mit anderen Mikrotomen zuletzt das von Fritsch construirte angewendet; dasselbe erfordert die Einbettung der Objecte (in Wallrath etc.); hat man sich einmal an diese kleine Unbequemlichkeit (im Verhältniss zum Gebrauch der Amyloid-Leber) gewöhnt, so empfindet man dankbar die grossen Vorzüge des von Fritsch construirten Instrumentes.

Ich suchte Anfangs nach markanten, auch makroskopisch erkennbaren chemischen Unterschieden zwischen den Hautstücken der ersten und zweiten Impfung, indem ich kleine Hautstücke in chemisch verschieden zusammengesetzte Flüssigkeiten legte. Diese Versuche lieferten mir keine nennenswerthen Ergebnisse.

Ich suchte alsdann nach Färbungs-Methoden, welche bei der einmal als nöthig angesehenen Härtung in Alkohol, einen näheren Einblick in den jedesmaligen Zustand der Zellkerne und des Zellprotoplasmas gewähren mochten. Die gebräuchlichsten Methoden: starke wässrige Lösungen von Anilinfarben oder von Hämatoxylin, das Picrocarmin, die Carminlösung nach Grenacher geben mehr eine rasch orientirende Uebersicht über die Existenz und verschiedene Vertheilung der einzelnen Substanzen; hingegen kommen De-

---

*) Bei der Vaccination des Menschen genügen die „charakteristischen Erscheinungen" des Jenner'schen Bläschens wohl zur Entscheidung der practischen Frage, ob man eine Impfung wiederholen solle oder nicht — hingegen geben sie nicht die für die wissenschaftliche Verwerthung des Falles nothwendige Sicherheit, dass die Immunität wirklich erreicht sei.

Dass bei vielen (im Uebrigen mit Umsicht und grosser Sorgfalt ausgeführten) Versuchsreihen über Vaccination die Controlle der Nachimpfung unterlassen wurde, macht eine sichere Schlussfolge aus diesen Versuchsreihen unmöglich.

tails, wie meines Wissens zuerst Ehrlich angegeben hat, klarer heraus durch sehr schwache alkoholische Lösungen.

Unter den verschiedenen Färbungsmitteln wandte ich schliesslich nur Methylviolett und Picrinsäure an; ausnahmsweise Picrocarmin. Die Stärke der Lösung muss sich richten nach der Thiergattung und dem Alter der Thiere. Für die Haut des Kalbes ergab sich von Methylviolett am meisten geeignet: 40 bis 80 Tropfen einer gesättigten alkoholischen Lösung auf 100 Grm. Aquae dest. In der Lösung kann man die Schnitte wenige Minuten bis 24 Stunden liegen lassen; es erfolgt im letzten Fall keine Ueberfärbung, im ersten keine ungenügende (nur müssen alsdann die folgenden Manipulationen schnell beendet werden). Die nachfolgende Essigsäure-Mischung nehme man schwach (1 bis 3 Tropfen auf 30,0 Aq. dest.) und lasse die Schnitte nur kurze Zeit in ihr liegen; dass man sie überhaupt nöthig hat, ist wegen der doch unausbleiblichen Lösungen und Quellungen bedauerlich; insofern ist das von Weigert*) empfohlene Bismarckbraun fehlerfreier: es gelang mir jedoch nicht, mit dem Bismarckbraun verschiedene Nüancirungen herauszufinden. Die von Neumann**) empfohlene Modification des Picrocarmin habe ich erst nach Beendigung meiner Arbeit kennen gelernt: sie verspricht bei dem hier erörterten Process Aufklärung über die Zustände im Bindegewebe, welche ich mit anderen Färbungsmitteln vielfach vergebens gesucht hatte.

Für das Methylviolett gestaltet sich das Färben und Einbetten allerdings so complicirt, wie es vielfach angegeben ist: Auswässern, Färben, Essigsäure, Aqua destillata, Einschlagen in Fliesspapier, zwei Schalen mit absolutem Alkohol, Nelkenöl, Balsam. Das meines Wissens von Rindfleisch eingeführte kleine Hülfsmittel, die Präparate in Fliesspapier einzufangen, um das nachfolgende Werfen und Umschlagen im Alkohol zu verhüten, habe ich als ein sehr dankenswerthes empfunden; wo ich, um Zeit zu sparen, dasselbe unterliess, habe ich es hinterher vielfach bereut: gerade die feinsten Präparate warfen sich und rissen bei den nachfolgenden Versuchen, sie glatt zu bringen. Nur selten haben anhaftende Papierfasern die Beurtheilung gestört. Eine Bemerkung gestatte ich mir noch:

*) Arch. f. mikroskop. Anat. Bd. 15.
**) Arch. f. mikroskop. Anat. Bd. 18.

die Alkohol-Schälchen, in welchen die Präparate entwässert werden, müssen sehr häufig frisch gefüllt werden; wo ich dies unterlassen hatte, bekamen die Präparate eine diffuse Färbung, welche sie ganz werthlos machte.

Es gelang mir nicht, Mikrokokken nach der von Weigert und Koch*) angegebenen Methode (Ueberfärben und nachträgliches Auswaschen in Kali) allein gefärbt zu erhalten; Koch bezeichnet das Verfahren als schwierig und zeitraubend; vermuthlich bedarf es noch einzelner technischer Kunstgriffe, auf welche ich nicht kam. Häufig glückte es mir, die Mikrokokken allein zu färben durch sehr kurzen Aufenthalt (1—2 Minuten) der Schnitte in der Farbstofflösung und schnelle Absolvirung der nachfolgenden Manipulationen.

Das günstige Urtheil von Koch über den Abbé'schen Beleuchtungs-Apparat für Bacterien-Präparate hat nunmehr wohl allgemeine Zustimmung gefunden; der Apparat gestattet schon durch die rasch erreichbare Modificirung der Lichtstärke eine Erkenntniss von Details mittelst guter Trocken-Systeme (Zeiss D—F), die ohne ihn nur mittelst Immersions-Systemen möglich ist; es tritt aber bei solchen Arbeiten sehr oft die Nothwendigkeit ein, ganze Reihen von Präparaten mehrfach wieder durchzumustern.

Mikrokokken lassen sich bei einfacher Färbung, in Ballen- und Alleeform mit den angegebenen Trockenlinsen ganz gut erkennen, bei Doppelfärbung (mit Methylviolett und Picrin) erfolgt jedoch an den betreffenden Stellen oft eine starke Bräunung und dann geben auch sehr gute Wasser-Immersions-Systeme nicht die überzeugende Deutlichkeit des Bildes, welche die homogene Immersion (Zeiss) liefert.

Für die Erkenntniss der Kerngerüst-Structur erwies sich Immersion als nöthig, und hierfür erschien Wasser und Oel gleich geeignet. Nur für die Zellen der „trüben Schwellung" ergab die Oel-Immersion wieder eine überzeugende Klarheit und Schärfe des Bildes.

Zur Auflösung feiner Farbennüancirungen, besonders wo Violett und Blau über einander lagen (Mikrokokken über Kernen und Kernresten), war die Oel-Immersion nur schwer zu entbehren.

*) Wund-Infectionskrankheiten. p. 39.

Ein Theil der hier mitgetheilten Versuche ist in der Königlichen Thierarzneischule zu Berlin angestellt worden, welche mir durch die freundliche Bemühung des Herrn Professor Schütz zugänglich geworden war. Der Director dieser Anstalt, Herr Geheimrath Roloff, hat mich hierbei auf das Zuvorkommendste gefördert. In einem Abschnitt der Versuche, als es mir nicht gelang, hier in Berlin frische Präparate von Variola humana oder ovina zu erhalten, hat Herr Professor Klein in London durch liebenswürdige Uebersendung einer Serie seiner vorzüglichen Präparate über Variola ovina mich aus grosser Verlegenheit befreit. Ich spreche den verehrten Männern auch an dieser Stelle meinen Dank aus.

Erster Abschnitt.

Die erste Impfung.

Die ersten Veränderungen der Impfstelle.

Die Impfverletzung zerstört eine kleine Anzahl Retezellen; sie zerschneidet zugleich einige Saftbahnen: die Lymphe (zuweilen etwas Blut) ergiesst sich über die durchstochenen aber auch in die diesen zunächst benachbarten Zellen; der mit der Impfnadel importirte Impfstoff dringt in die durchstochenen Saftbahnen und Zellen, wird durch den Saftstrom zum Theil aus der Wunde wieder herausgespült, zum anderen Theil in die eröffneten Saftbahnen und in die Retezellen hineingepresst.

Die kleinen Wundränder schwellen an, die weichen Zellen des Rete erheblich mehr als die verhornten des Stratum corneum: das Stratum corneum muss daher auf die unterliegenden Theile indirekt eine stärkere Pressung ausüben, welche den importirten Impfstoff weiter in die Nachbarzellen drückt. Ist die Impfverletzung sehr flach oder folgt auf dieselbe unmittelbar eine etwas reichlichere Blutung, so kann der ganze Impfstoff wieder herausgespült werden.

In den nächsten 6—12 Stunden nimmt die Schwellung der Impfstelle zu und man kann dann in der Cutis eine kleine Härte fühlen; diese gewinnt jedoch im Laufe der dann folgenden 24 Stunden keine grössere Ausdehnung, obwohl um diese Zeit die mikroskopische Untersuchung bereits alle wesentlichen Einzelheiten des Processes deutlich entwickelt zeigt; bei den Darstellung derselben werde ich zugleich aus der vorhergehenden Entwicklungsepoche diejenigen Daten angeben, welche bemerkenswerth erscheinen.

Mikroskopischer Befund 40 Stunden nach der ersten Impfung.

Die ganze veränderte Hautpartie hat, wenn die Impfung mit einem einzigen Stich gemacht worden ist, die Ausdehnung von etwa 2 Mm.

Ungefähr im Centrum derselben, zuweilen jedoch mehr excentrisch (wie ich glaube: wenn kraftvoll entwickelte Haarbälge die gleichmässige Ausbreitung des Giftes verhindern) befindet sich die Impfverletzung (Fig. 1 a.).

Die Verletzungsstelle wird von drei concentrisch gelegenen, ungleich ausgedehnten Zonen umgeben:

1. zu innerst die Zone, in welcher die Zellen des Rete mehr oder weniger zerstört sind und in welcher (wie Beobachtung und Versuch ergeben) die Vermehrung des Giftes erfolgt: die specifische Impfzone (Fig. 1, b. bis c., abwärts bis d.). Schon die Betrachtung der (in so kleiner Vergrösserung gehaltenen) Fig. 1 zeigt, dass diese Zone aus zwei verschiedenen Abtheilungen besteht: der inneren, sich unmittelbar an die Verletzung (a) anschliessenden, und den äusseren Flügeln (b. und c.). Mit der vorschreitenden Entwicklung der Impfpusteln nehmen diese Flügel allmälig eine dem Centrum immer mehr ähnliche Beschaffenheit an. Dies veranlasst, die ganze Region zusammenzufassen, obwohl gewisse Differenzen bis späterhin (nämlich bis zum Eintritt der secundären Necrose) bestehen bleiben;
2. die Zone der trüben Schwellung (Fig. 1, ee. und ff.);
3. die Zone der activen Reizung (Fig. 1, g. und h.).

Die Wunde.

An den Wundflächen und ihrer allernächsten Nachbarschaft sind die Retezellen stets zerstört: es gelingt nicht, unversehrte Zellkerne aufzufinden; es zeigen sich nur Kernreste; das Protoplasma ist chemisch verändert: bei Anwendung von Methylviolett bekommt man nicht eine schwachblaue oder violette Farbe, sondern eine dunkelblaue oder blaugraue Färbung (nach meiner Meinung: Verhornung).

Dieses Bild der Wundstelle gleicht in vielen Fällen dem der

ganzen Impfzone; — in einem Theil der Fälle jedoch finden sich folgende Differenzen:

1. Die Wundränder sind 12—24 Stunden nach der Impfung angefüllt mit Rundzellen, welche in ihren Formen fast alle unversehrt erscheinen (während in den übrigen Theilen der Impfzone unversehrte Rundzellen nur in dem untersten Abschnitt (Fig. 1, d.) vorhanden sind).

Eine solche Anfüllung der Wundränder mit unveränderten Rundzellen scheint dann zu Stande zu kommen, wenn der Saftstrom (von den unversehrten Theilen nach der Wunde hin) in mässiger Stärke längere Zeit nach der Verwundung anhält; in mässiger Stärke: bei der zweiten Impfung, bei welcher (wie später ausführlich angegeben werden wird) der Saftstrom von vornherein erhöht ist und bis zum Ablauf des Processes ununterbrochen erhöht bleibt, habe ich diese Unversehrtheit nicht gefunden.

2. Es findet sich ausnahmsweise an den Wundrändern eine circumscripte Necrose, etwa 24 Stunden nach der Impfung als schmaler gelblicher Saum zu constatiren, alsdann ohne erkennbare resp. färbbare Kernreste.

Bei einfachen, unvergifteten kleinen Wunden ist mir ein solcher gelblicher Saum nicht begegnet; auch bei der zweiten Impfung habe ich ihn nicht gefunden.

Wo er bei der ersten Impfung vorhanden war, zeigte das Gewebe neben und unter dem Impfherd den (später ausführlicher zu beschreibenden) besonders niedrigen Grad der Hyperämie.

Vielleicht ist diese Herabsetzung des Saftstromes Ursache der Necrose.

Andererseits scheint jedoch auch die Impftechnik von Einfluss zu sein: ob ältere Lymphe in dieser Weise wirkt, weiss ich nicht, da ich stets frische Lymphe (vom fünften oder sechsten Tage) verwendet habe; hingegen scheint die Richtung des Impfstiches im Verhältniss zur Richtung der Haarbälge berücksichtigt werden zu müssen; parallel den Haarbälgen verlaufen die Gefässe; ein Stich schräg gegen die Haarbälge wird die Gefässe leichter treffen als ein solcher parallel denselben; in den Haarbälgen verlaufen auch Lymphräume (ich komme später hierauf zurück). Es war nun in den angegebenen Fällen von Randnecrose der Impfstich schräg gegen die Haarbälge gelegen; wenn der angedeutete Zusammen-

hang zutreffen sollte, würde die letzte Ursache wiederum die Herabsetzung des Saftstromes sein.

Bekanntlich verhindert eine grössere Ausdehnung dieser Necrose das Entstehen des specifischen Processes (ebenso wie bei anderen Infectionen).

Die specifische Impfzone.

Die Darstellung gewinnt an Kürze und Uebersichtlichkeit, wenn ich von einem in der angegebenen Weise mit Methylviolett gefärbten Präparat ausgehe:

In einem solchen Präparat hebt sich die ganze Zone (Fig. 1, b. a. c. d.) scharf von ihrer Nachbarschaft ab: sie erscheint himmelblau; diese Gesammtfärbung entsteht dadurch, dess der schwach blaugrau gefärbte Grund dicht erfüllt ist von hellblau gefärbten, unregelmässig gestalteten Figuren von 2 bis 4 μ., ausnahmsweise bis 6 μ. Grösse.

Nach der äusseren Oberfläche zu wird die Zone begrenzt von einem dunkelblauen Streifen (vollständige Verhornung des Strat. corneum), dessen Breite verschieden ist: bei der ersten Impfung (Fig. 12a) erheblicher, bei der zweiten Impfung geringer, zuweilen bis zum Verschwinden (Fig. 13a.). Nach dem Bindegewebe zu zeigt die Zone in ihrem mittleren Theil eine blau-violette Verdunkelung (Fig 11.), welche durch einen Complex von Vorgängen bedingt ist (Mikrokokken-Vermehrung; Entstehung der primären Necrose).

In der Uebersichts-Figur 1 zeigt die obere Grenzlinie den obersten Rand des Stratum corneum,

b. a. c. d. die spezifische Impfzone,

d. die Stelle, an welcher das Bindegewebe an die Zone heranreicht.

ee., ff. Zone der trüben Schwellung, von den Flügeln der Impfzone überdeckt,

g. und h. Zone der activen Reizung.

Die unregelmässigen Figuren der Impfzone.

Was bedeuten die unregelmässigen Figuren, welche den grössten Theil dieser Zone erfüllen (Fig. 2a., 5a., 7 und 8a. und c., 10a., 14 und 15a.).

Sie sind von sehr vielen Autoren gelegentlich erwähnt, zuletzt von Unna*) ausführlich behandelt.

Es herrscht Uebereinstimmung darüber, dass sie Kernreste darstellen; die älteren Autoren deuten sie als Zerfallsproducte der Zellkerne in loco; die neueren leiten sie nur von eingewanderten Rundzellen ab; E. Klein**) vermuthet ihre Entstehung aus beiden Quellen; Unna kehrte zu der Anschauung der älteren Autoren zurück.

Bei Anwendung der angegebenen Färbung und einer Oel-Immersionslinse kann man Folgendes feststellen:

1. Ein Theil dieser Körper hat eine säulenartige Gestalt (Fig. 2e.); die seitliche Begrenzung der Säule ist unregelmässig; die Säule ist durch ihre ganze Dicke gleichmässig gefärbt; auch bei stärkster Vergrösserung gelingt es nicht, im Innern derselben auf eine weniger gefärbte, lichte Stelle zu kommen. In einzelnen Fällen findet man diese Säulen in einer gewissen Entfernung von einer Hülle umgrenzt, die nach ihrem Umfang die Grösse eines Kernes der Retezellen hat; hat man einen solchen Schnitt erst mit Methylviolett dann mit Picrinsäure gefärbt, so behält die Hülle ihre blaue Farbe (Fig. 2d.): solche Bilder finden sich nur an der Grenze zwischen dem spezifischen Herd und der Reizungszone.

Die gleichmässige Färbung durch die ganze Dicke des Gewebes spricht für die Gleichmässigkeit der chemischen Beschaffenheit desselben; eine solche Gleichmässigkeit darf man eher an den fädigen Theilen der einzelnen Kernfiguren voraussetzen; bei den Rundzellen kommt eine solche Gleichmässigkeit nur ausnahmsweise vor: diese Ausnahmsfälle werden gleich erwähnt werden.

---

*) Unna, Anatomie der Blasenbildung. V.-Schr. für Dermatol. u. S. 1878. p. 1.

**) E. Klein, Phil. Transact. 1874. Die ausgezeichneten Untersuchungen dieses Autors sind auf dem Continent fast nur in dem Auszuge bekannt geworden, welchen das Mikrosk. Journ. enthält, nicht in der ausführlichen Darlegung der Philos. Transact.

Nach diesen Befunden halte ich den Schluss für gestattet, dass die säulenartigen Körper von den Kernen der Retezellen abstammen.

(Ich will gleich hier erwähnen: unter anderen Verhältnissen als denen der Impfzone, zerfällt der Kern der Retezellen in andere Formen (Fig. 9, b. und c.).

2. Es finden sich ferner rundliche Körper, theilweise mit ganz kreisrunden Contouren, theilweise halbrund abgestumpft, einzeln oder zu zweien oder dreien zusammenhängend; bei sorgfältiger Einstellung gelingt es, in dem Innern eines jeden eine lichte Stelle aufzufinden; sie sind also nicht in ihrer ganzen Dicke gefärbt; sie haben, wo sie kreisrund oder annähernd kreisrund sind, genau die Grösse der Kerne der Rundzellen im benachbarten Bindegewebe.

Es liegt hiernach die Annahme nahe, dass diese Körper Kerne von Rundzellen sind oder von solchen herstammen.

3. Es finden sich endlich gemischte Formen: Säulen mit daran haftenden Rundzellbruchstücken.

Ueber die Entstehung dieser verschiedenen Körper darf dies vermuthet werden: die giftige Verletzung ist ein starker Reiz für die Zellen; diejenigen, in welchen das Leben nicht sofort erlischt, gerathen in Wucherung, welche jedoch (wegen der Vergiftung) nicht auf dem physiologisch vorgezeichneten Wege sich vollzieht; Protoplasma und Kerne verlieren ihre Integrität und der auf die Verletzung unmittelbar folgende und eine kurze Zeit hindurch andauernde Saftstrom zerstückelt die Kerne. In den Kernen wuchernder, lebenskräftiger Retezellen findet sich in den Fadenfiguren die Säulenform bereits erkennbar angedeutet (Fig. 11a.). Je stärker der Saftstrom, desto intensiver die Zerstückelung der Kerne, desto seltener deutliche Säulen; daher finden sich, wie ich hier vorgreifend erwähnen will, bei der zweiten Impfung lauter kleine Bruchstücke (Fig. 13.).

Die grösseren Formen bei der ersten Impfung werden bedingt durch die verhältnissmässige Geringfügigkeit des Saftstromes und durch die (später ausführlicher zu erörternde) schnell eintretende Verhornung des Protoplasmas, welche der Circulation grössere Hindernisse entgegenstellt.

Die Kerne der in den Impfbezirk eintretenden weissen Blut-

körperchen. zur Theilung angelegt oder schon in Theilung begriffen, werden in ihren Contouren (die im dicht benachbarten Bindegewebe scharf umrissen sind) durch das Andrücken gegen einander oder gegen die Kernreste der Retezellen beeinträchtigt und so entstehen die Bruchstücke. Oft genug mögen die Reste beider Kernarten an einander gepresst werden und so für die Bildung der gemischten Formen Grundlage geben.

Ich halte übrigens für möglich, dass die Formen dieser Körper (unter gleichen Eingriffsbedingungen) auch durch die Thiergattung mit bestimmt werden. Unna fand beim Menschen hauptsächlich „wurstförmige“ Bildungen; er schildert ausserdem eine Figur, die er als „Kernband“ bezeichnet; ich habe eine solche Figur beim Kalbe und beim Schafe nicht gefunden; es kann auch dies sehr wohl mit der Thiergattung zusammenhängen.

Wie angeführt haben bei ein und demselben Thier und demselben Organ (Cutis) die jedesmaligen Lebens- und Circulations-Verhältnisse auf die Zerfallsformen wuchernder Kerne Einfluss; Fig. 9. zeigt bei b. eine starke Aufblähung des Kernes und bei c. die weiteren, dem Anschein nach aus einem solchen geblähten Kern entstandenen Bruchstücke.

Ausnahmsweise fehlt jene Gleichmässigkeit der physikalisch-chemischen Beschaffenheit in den fädigen Figuren; wie es scheint: im ersten Anfang der Reizung, oder bei Reizung unter abnorm starkem Säftezufluss (z. B. bei den Anfangsstadien der zweiten Impfung); hier scheint innerhalb der Fäden noch eine besondere Differenzirung des Gewebes erfolgt zu sein: man kann wenigstens bei vorsichtiger Färbung in einzelnen Fäden deutliche Differenzen der Färbungsintensität erkennen. Andererseits zeigen die Kerne von Rundzellen innerhalb der Zone der Gerinnungsnecrose oder in Regionen, welche bereits in mittleren Stadien des Verhornens sich befinden, eine völlig gleichmässige Färbung durch ihre ganze Dicke.

Ich komme auf diese Frage noch einmal kurz zurück (p. 20).

Die Impfzone grenzt, wie angegeben, nach aussen an die Zonen der trüben Schwellung und der Reizung, die Zellen dieser beiden

Zonen bilden in der Regel gegen die Impfzone einen nicht unterbrochenen Wall.

Zuweilen jedoch zeigt sich in diesem Wall eine Lücke: diese findet sich dann stets jenseits der Zone der trüben Schwellung, in der Zone der Reizung (Fig. 1i.).

Die Lücke entsteht dem Anschein nach dadurch, dass der Saftstrom (aus irgend einem Grunde, über welchen ich Nichts zu sagen weiss) eine grössere Intensität hat, und an der Stelle des geringsten Widerstandes aus dem Impfbezirk bis in das Bindegewebe hinein durchbricht. Man kann auch umgekehrt den Durchbruch von dem bindegewebigen Theil der Cutis ausgehend sich vorstellen: es finden sich nämlich dicht unter dem Durchbruch sehr viele Rundzellen, welcher Befund nicht eindeutig ist.

Ich habe einen solchen Durchbruch stets nur auf einer Seite des Präparates gesehen.

Ich habe ferner bei meinen Versuchen solche Durchbruchslücken nur dann gefunden, wenn mit einem einzigen Stich geimpft worden war; nicht wenn mit Schnitt oder Kreuzschnitt.

Bezüglich der Wirkung eines solchen Durchbruchs auf die weitere Entwicklung der Pocken kann ich Folgendes anführen:

1. Auf der Seite des Durchbruchs entwickeln sich die Mikrokokken (über welche weiterhin im Zusammenhange berichtet werden wird) gar nicht oder nur sehr spärlich; auf der entgegengesetzten Seite reichlich, zuweilen in solcher Dichtigkeit, dass sie 40—48 Stunden nach der Impfung in den centralen Schnitten den dritten Theil der betreffenden unteren Impfzone erfüllen.

2. Unterhalb des Durchbruchs im Bindegewebe sammelt sich, wie angegeben, etwa 48 Stunden nach der Impfung eine grosse Anzahl Rundzellen an, während sie an allen übrigen Stellen des Schnittes (um diese Zeit) nur in sehr geringer Zahl vorhanden sind. Der bindegewebige Theil der Cutis macht an dieser Stelle bezüglich des Fluxionsgrades denselben Eindruck wie die zweite Impfung.

Der Durchbruch erfolgt innerhalb der ersten 24 Stunden nach der Impfung; eine genauere Zeitbestimmung kann ich nicht angeben.

In jedem Impfherd findet sich in den Seitenflügeln der Impfzone, an der unteren Grenze derselben, eine besonders charakterisirte Stelle (Fig. 1, k.), sie hat stets eine länglich ovale Form (die Längsrichtung: der Oberfläche der Haut entsprechend) und liegt unmittelbar über den Zellen der trüben Schwellung oder auch, etwas nach aussen von diesen, auf den ersten Zellen der Reizungszone.

Zuweilen finden sich mehrere solcher Stellen in jedem Flügel der Zone.

Diese Stellen liegen immer unmittelbar auf dem oberen Rande eines Haarbalges; sie werden an der einen Seite vom Haar selbst begrenzt (umfassen also diejenigen Zellen des Haarbalges, welche ursprünglich in die Zone hinein reichten), auf der anderen Seite reichen sie gewöhnlich bis in die Nähe des benachbarten Haarbalges.

Bei der angegebenen Färbungsmethode erscheinen sie stets dunkelblau; diese tiefe Färbung hat eine doppelte Ursache: das ganze Grundgewebe hat eine gleichmässig dunkel-blau-graue Farbe angenommen und in ihm finden sich, ziemlich dicht gedrängt, intensiv dunkelblau gefärbte Formen, theils nach Umriss, Grösse und lichten Stellen in ihrem Innern Kerne (oder getheilte Kerne) von Rundzellen — theils grössere runde Formen, in ihrer Ausdehnung zwischen Kernen von Retezellen und solchen von Rundzellen stehend, an ihrer Oberfläche so intensiv gefärbt, dass ich bei bester Beleuchtung nicht entscheiden konnte, ob sie durch ihre ganze Dicke gleichmässig gefärbt seien oder nicht — endlich ausnahmsweise und dann zugleich spärlich: Säulenreste, gleichmässig durch ihre ganze Tiefe gefärbt.

Bezüglich der Bedeutung dieser Figuren hat sich mir allmälig die Vermuthung gebildet: sie stellen den Anfang der Lymphgefässe dar, in welchen das Impfgift hineingerathen ist; — die säulenartigen Reste der Kerne sind an diesen Stellen sehr selten, d. h. die Kerne sind fast ganz zerstört — ferner ist, wie die tief blau-graue Färbung beweist, die Verhornung der benachbarten Zellen des Haarbalges und des Rete weit vorgeschritten. Beides zeigt, dass hier eine grosse Intensität der Giftwirkung vorliegt; diese würde sich an den Wurzeln der Lymphräume durch den steten Import kleiner neuer Giftmengen aus dem Impfherde erklären. Es ist ferner erwiesen (Fig. 7 und 8 f.), dass in den Haarbälgen das flüssige Impfgift und die Mikrokokken nach der Tiefe fortgeleitet

werden. Eine weitere Veränderung dieser Stellen, welche für meine Vermuthung spricht, habe ich bei der Darstellung der zweiten Impfung erwähnt.

Der untere Abschnitt des specifischen Impfherdes.
(Fig. 1 l.)

In dem unteren Theile des centralen Abschnittes der Impfzone (Fig. 1, l.) vollzieht sich die charakteristische Entwicklung des specifischen Processes.

Die Concentrirung desselben an dieser Stelle drückt sich anatomisch durch folgende Befunde aus:

1. Man findet eine sehr grosse Anzahl von Säulen; wo man bei einer Schnittserie auf verhältnissmässig dicht gedrängte, durch die ganze Dicke gleichmässig gefärbte Körper trifft, da darf man in der Regel darauf rechnen, dicht am Sitz der specifischen Infection zu sein. In Einzelfällen finden sich statt der Säulen fast gleichmässig dreikantige Formen, die ebenso tief gefärbt sind, in ihrem Inneren aber noch eine hellere Partie zeigen. Ich weiss nicht, ob sie von Rundzellen oder anderen Gebilden abstammen.

Wodurch die Dreikantung bedingt wird, weiss ich nicht: die Formen liegen bequem neben einander; es ist möglich, dass sie in den ersten Stunden nach der Impfung in eigenthümlicher Weise aneinander gepresst waren und durch die dann folgende Quellung des ganzen Raumes wieder von einander entfernt wurden. Aehnliche dreikantige Körper sind in epithelialen Organen bei verschiedenen acuten und chronischen Processen beschrieben worden, ohne dass indess die Autoren sich über die Entstehung dieser eigenthümlichen Formen geäussert haben.

Die Färbung dieser dreikantigen Körper im Impfraum ist blau.

2. Es finden sich daselbst stets Mikrokokken, theils vereinzelt, theils in grossen nicht scharf umschriebenen Haufen (in einer Ausdehnung von 20 μ. und darüber), theils in ganz scharf umschriebenen Ballen von runder oder ovaler Form und der Grösse der Kerne des Rete.

Ihre Färbung ist violett.

3. Zwischen den Mikrokokkenhaufen finden sich ganz scharf umrandete Säulen von 5 μ. Länge und 2 μ. Breite, in der Regel an dem einen Längsende zugespitzt; sie liegen oft in Reihen von 3 bis 8 Stück hinter einander; das Zwischengewebe zwischen ihnen ist vollständig ungefärbt und etwa ebenso breit und lang wie sie selbst. Sie entsprechen nach Grösse und Form den Kernen der Huxley'schen Schicht der inneren Wurzelscheide des Haarbalges; in vielen Fällen ist es mir allerdings nicht gelungen, Haarbälge neben ihnen zu finden; allein bei den vielfach sehr dünnen Schnitten ist es immerhin denkbar, dass die anderen Theile des Haarbalges nicht mitgefasst waren.

Andererseits verlangt unsere Unbekanntschaft mit den genaueren Verhältnissen der Mikrokokken, dass jede im Impfherd gefundene auffällige Form angeführt werde.

Nun ist die Färbung dieser Formen violett; allein es gelingt nicht, bei Oel-Immersion und vortrefflicher Beleuchtung eine Spur von Körnung oder sonstiger Structur an diesen Figuren zu finden, während die dicht daneben liegenden Mikrokokkenballen ihre Körnung schon bei einer guten Trockenlinse erkennen lassen.

4. Wo die Mikrokokkenhaufen oder -Ballen in grösserer Anzahl nahe bei einander liegen, sind sie von einem Hofe umgeben, welcher, gleich ihnen selbst, violette Farbe zeigt. Die äussere Umgrenzung dieses Hofes ist ganz unregelmässig; sein Uebergang in die benachbarte blaue (vorgeschrittenere Verhornungs-) Region in der Regel nicht scharf; bei grösserer Dichtigkeit der Mikrokokkenballen ist die ganze Grundsubstanz, welche zwischen ihnen liegt, violett gefärbt, die Intensität der Färbung ist jedoch in diesem Falle in der Nähe eines grossen Ballens stets noch vermehrt. Auch in einem solchen Präparat finden sich einzelne Ballen oder Haufen, die von einem vollständig ungefärbten Hofe umgeben sind. Handelt es sich um eine Pocke, bei welcher von der Impfzone ein Durchbruch durch die Retezellen der Reizungszone erfolgt ist, so kann die ganze eine Hälfte des Schnittes blau (frei von Mikrokokken) erscheinen, die andere Hälfte violett. Ist die Farbengrenze beider Hälften scharf ausgesprochen, was zuweilen vorkommt, so wird sie stets durch ein Haar gebildet.

Was bedeutet diese diffuse violette Färbung?

Es ist längst bekannt, dass bei Färbung von Hautschnitten

mit stärkerer wässeriger Lösung von Methylviolett die Huxley-sche Schicht der inneren Wurzelscheide des Haarbalges eine violett-röthliche Färbung zeigt; einzelne Autoren berichten auch von einer ähnlichen ab und zu auftretenden Färbung an den obersten Schichten des Rete Malpighii.

Bei Anwendung der schwachen alkoholisch-wässerigen Lösung (bei welcher das Violett der Huxley'schen Schicht in der Regel prägnant hervortritt) erscheint nur selten auch unter dem Stratum corneum der Cutis ein violetter Streifen; man kann zuweilen eine grosse Anzahl Präparate (von normaler Cutis) durchsuchen, ohne je einmal den violetten Streifen zu finden; derselbe bezeichnet also entweder einen krankhaften oder einen zwar normalen, aber sehr schnell vorübergehenden Zustand des Gewebes. Wo er sich findet, liegt er an der unteren Grenze des Stratum corneum. In manchen Fällen gelingt es, in diesem Streifen Details so genau zu erkennen, dass eine Deutung gestattet erscheint; man sieht dann Folgendes:

Die obersten, der Haut parallel gehenden langgestreckten schmalen Kerne sind an einzelnen Stellen (ausnahmsweise in ihrer ganzen Länge) violett und zugleich dunkler gefärbt; von diesen dunklen Centralpunkten erstreckt sich die Färbung, schwächer werdend und allmälig sich verlierend, in die (blaue) Nachbarschaft.

Es liegt die Vermuthung nahe, dass dies mit dem Verhornungsprocess zusammenhängt; die Figuren wären dann so zu deuten, dass eine letzte, innige, mechanische und chemische Verschmelzung zwischen Kern und Protoplasma erfolgt und dass die chemische Umwandlung (bei welcher beide Materien von ihrer specifischen Eigenthümlichkeit ablassen und zu einer dritten werden) vom Protoplasma aus activ eingeleitet wird: das bereits verhornte Protoplasma zieht den Kern in seine chemische Qualität hinein, denn die violette Färbung des Kerns bedeutet ein Zwischenstadium vor der vollendeten Verhornung. (Ich gestatte mir hier nochmals die Bemerkung, dass für diese Objecte die Anwendung der besten optischen Hülfsmittel sich empfiehlt, weil sonst die blaugraue Farbe des Stratum corneum die feinen und auch schwächer gefärbten violetten Ausläufer der Kerne überdeckt.)

Diese Beobachtungen an der normalen Cutis des Kalbes darf man für die Deutung der vorher angeführten Befunde der Impf-

zone verwenden: es werden nach meiner Meinung (durch die Entwicklung der Mikrokokken, oder durch den mit ihnen und neben ihnen importirten flüssigen Impfstoff, oder durch eine weitere Entwicklung dieses Impfstoffs) die Zellreste der Impfzone zu einer schneller sich vollziehenden Verhornung übergeführt.

Der Grad dieser Verhornung ist in den verschiedenen Abschnitten der Pocke verschieden.

Die Verhornung des Impfherdes.

Färbt man Schnitte normaler Cutis (in der angegebenen Weise) mit Methylviolett, wäscht sie dann aus, legt sie in eine annähernd gesättigte Lösung von Pikrinsäure (etwa 30 Minuten lang), wäscht dann so lange aus, bis die Präparate im Ganzen für das blosse Auge blaugrau erscheinen und schliesst dann in gewohnter Weise ein (absoluter Alkohol, Nelkenöl, Balsam) so hat man eine bestimmte, in den verschiedenen Präparaten annähernd gleichmässige Färbung, welche jahrelang vollständig unverändert sich erhält.

Bei dieser Doppelfärbung bekommen nun diejenigen Theile eine gelbbraune Färbung, welche durch das Methylviolett zuerst blau oder graublau tingirt waren und dann eine verhältnissmässig grössere Menge Pikrin aufnahmen — hingegen diejenigen eine pensée-violette Färbung, welche durch das Methyl zuerst violett tingirt waren und dann eine verhältnissmässig nur geringe Menge Pikrin aufnahmen.

Wäscht man nicht hinreichend aus oder hat man die Präparate viele Stunden im Pikrin gelassen, so nehmen auch die Stellen der zweiten Kategorie eine gelbbraune Farbe an.

Da nun aber die Intensität des Auswaschens sich nicht gleichmässig regeln lässt, die einzelnen Schnitte doch auch eine verschiedene Dicke und verschiedene mechanische Zusammensetzung haben, kann man streng genommen immer nur die verschiedenen Stellen ein und desselben Schnittes unter sich vergleichen, nicht die verschiedenen ganzen Schnitte gegen einander. Dies nöthigt zu einer grösseren Reserve des Urtheils.

Bei überfärbten oder nicht genügend ausgewaschenen Schnitten

erscheint gelbbraun das ganze Stratum corneum der Cutis, einschliesslich desjenigen Theiles desselben, welcher sich in den obersten Abschnitt des Haarbalges hineinsenkt. Bei länger fortgesetztem Auswaschen geht alles Pikrin aus den obersten und alles Methylviolett aus den untersten Schichten des Stratum corneum fort, es bleiben beide Farbstoffe nur noch in der mittleren Schicht, wo ein schmaler gelbbrauner Streifen zwischen (nach oben) schwach blau und (nach unten) gelb gefärbten Partien verläuft.

Es erscheint nun ferner nach dieser Doppelfärbung (an solchen Präparaten, welche zur Deutung geeignet sind):

gelb der Haarschaft und das Stratum lucidum —

pensée-violett die innere Wurzelscheide des Haarbalges und zwar die äussere Schicht derselben heller, mehr blau-violett; die innere dunkler, mehr roth-violett —

blau (mit einer Zumischung von grau) die Kernfigur und die Kernmembran der Zellen des Rete, der Haarbalgmuskeln, des ganzen Haarbalges (mit Ausnahme der inneren Wurzelscheide), der Talgdrüsen, der Bindegewebs- und Gefässzellen.

Es verdient erwähnt zu werden, dass die Schärfe der fädigen Kernfiguren durch die doppelte Manipulation nicht beeinträchtigt ist.

Das Protoplasma der Zellen des Rete ist sehr schwach blaugrau gefärbt.

Wendet man diese Doppelfärbung auf Pockenschnitte, 24 Stunden nach der Impfung, an, so erscheint die ganze Impfzone gelbbraun; es ist mithin das ganze Gewebe (die Kerntrümmer, die wenigen fast unversehrten Kerne, das Protoplasma) in einen mittleren Verhornungsgrad übergeführt worden.

Die genaue Prüfung mit starker Immersionslinse ergiebt folgende Details:

Die ganz zu oberst liegende Schicht des Stratum corneum hat kein Pikrin behalten: sie ist rein blaugrau. Die in ihr oft vorhandenen Mikrokokken und Mikrokokkenhaufen sind intensiv dunkel blaugrau gefärbt.

Der nun folgende Theil der Zone ist etwa bis zur Hälfte oder mehr bei Ueberfärbung tief dunkelbraun, bei gelungenen Präparaten pensée-violett gefärbt; der darunter liegende Rest

der Zone: strohgelb (wie ein benachbartes Haar oder etwas dunkler als dieses); dann folgt gleich das Bindegewebe.

Es gelingt nicht, an den Kernresten der Zone eine Spur von blauer Farbe zu finden (das Blau ist völlig verdeckt): sie erscheinen als dunklere Figuren in der verhältnissmässig heller gefärbten Grundsubstanz (dunkelbraun, beziehentlich pensée-violett).

Die früher (p. 14) in dem unteren Theil dieser Zone beschriebenen eigenthümlichen Stellen (Fig. 1, k.) sind stets ebenso intensiv und in gleicher Nüance gefärbt wie die oberen Abschnitte der Zone.

Die in den mittleren und unteren Abschnitten der Zone befindlichen Mikrokokken erscheinen in gelbbraunen Präparaten tiefblaugrau, in pensée-violetten blau-violett.

Die Rundzellen des benachbarten Bindegewebes sind blaugrau und lassen in ihrem Inneren sehr deutlich eine lichte Stelle erkennen. An der Grenze zwischen dem Gelb des unteren Abschnittes der Zone und dem Blau des Bindegewebes lässt sich im verhältnissmässig schwachblauen Bindegewebe das Tiefblau des Rundzellenkernes deutlich abgrenzen; in dem dicht daranstossenden Gelb der Zone ist am Kern der dort befindlichen Rundzellen keine Spur von Blau mehr zu erkennen, während allerdings die lichte Stelle in seinem Inneren auch dann noch sehr deutlich erscheint.

Dies Detail bezüglich der Rundzellen gestatte ich mir u. A. auch darum anzuführen, weil ich mich überzeugt habe, dass die Rundzellen ihr physikalisches Verhalten und ihre chemischen Reactionen ziemlich schnell verändern können, je nach der Natur des Gewebes, in welchem sie sich befinden; von E. Neumann ist aus dem Befund normal grosser Eiterkörperchen an der eiternden Wunde eines Mannes, dessen Blut abnorm kleine weisse Blutkörperchen zeigte, diese Grössendifferenz als Argument gegen die Auswanderungstheorie hergeleitet worden; es spricht jedoch von vornherein Nichts gegen die Möglichkeit, dass die im Blut kleinen Körper nach kurzem Verweilen an der eiternden Fläche quellen.

Bezüglich der Zellen der Gerinnungsnecrose (ich will dies schon hier erwähnen) hat Weigert bei der Entdeckung dieses Zustandes bereits die gelbe Färbung derselben durch Pikrin festgestellt; bei dem oben angegebenen Verfahren gelingt es in der Regel, durch die verschiedene Intensität des Tons (trotz der Verhornung im Bereich der Impfzone) die beiden Zonen (des Impfherdes und der

trüben Schwellung) von einander abzugrenzen, welche beide (wie bald erwähnt werden wird) als zur Coagulationsnecrose gehörig betrachtet werden können.

Ausdrücklich muss ich hier am Schluss doch sagen, dass die Anwendung der Pikrinsäure mehr über die groben Umrisse Auskunft giebt als über feine Details; man wird daher das Pikrin immer nur zur Controlle gebrauchen; schon bei mässiger Uebung wird man bei Anwendung von Methylviolett allein die Uebergänge von Blaugrau, Blau und Violett zur Deutung des Stadiums der Verhornung verwenden können. Das Pikrin übertüncht mit grobem Pinsel; Methylviolett giebt feine Nüancen.

Es besteht mithin nach den hier angeführten Befunden kein Zweifel, dass der Impfprocess die Zellen des getroffenen Rete sehr schnell zur Verhornung führt.

Die Detailbeobachtung zeigt nun, dass dasjenige Zwischenstadium der Verhornung, welches bei normaler Haut nur ausnahmsweise gefunden wird und welches man daher jedenfalls für ein in der Norm sehr schnell vorübergehendes halten darf, im Impfbezirk stets in grosser räumlicher Ausdehnung und in grosser zeitlicher Andauer vorhanden ist. Es schreitet also im Impfherd die an sich sehr schnell eintretende Verhornung nicht bis zu den letzten Graden vor, sondern verharrt auf einer Uebergangsstufe; und es bleibt, wie ich gleich hier erwähnen will. diese Uebergangsstufe unverändert bestehen bis zur späteren (secundären) Necrose.

Möglicherweise hängt diese Andauer des Zwischenstadiums der Verhornung mit der Menge der Flüssigkeit zusammen, welche an den Zellresten haftet und welche diese, mitten im Gewebe, nicht abgeben können. Es ist schon wiederholt hier angeführt worden, dass der Saftstrom innerhalb des Impfraumes in den ersten Tagen des Processes herabgesetzt ist; indess ist er immerhin doch noch sehr reichlich im Verhältniss zu demjenigen Saftstrom, welchen wir uns (im normalen Cutisgewebe) in der Mitte des Stratum corneum denken können: hier kann das Gewebe auch eine grosse Menge Wasserdunst an die Atmosphäre abgeben. Ueberdies wird die herabgesetzte Fluxion im Impfbezirk nach wenigen Tagen von einer

sehr vermehrten Saftströmung abgelöst (deren Ausdruck ja eben die Entstehung des Bläschens ist). Möglicherweise ist jedoch das Stehenbleiben auf der Mittelstufe der Verhornung wesentlich Folge derselben Ursache (unmittelbare Giftwirkung), welche die Beschleunigung des Eintretens der Verhornung herbeigeführt hat; wenigstens fehlt jede Erfahrung darüber, wie eine pathisch so beeinflusste Zelle sich verhält.

Dieses Stehenbleiben der Verhornung hat mich früher zu der Vermuthung geführt: es möchten diejenigen contagiösen Processe, deren Contagium fix oder, wenn flüchtig, so doch nur auf kurze Entfernungen hin wirksam ist, durch abgelöste überlebende Zellreste auf andere Individuen übertragen werden. Ich komme auf diese Hypothese p. 102 noch einmal zurück.

Die primäre Necrose im Impfbezirk.

In jeder Impfpocke findet man 36 bis 48 Stunden nach der Impfung in dem unteren Theil der Impfzone eine sehr eng umgrenzte Stellen, welche keine Kernreste zeigt, vom Methylviolett Nichts annimmt, dafür aber an sich eine ausgesprochen gelbe Färbung hat (Fig. 5.).

Die gelbe Stelle hat ungefähr den Umfang von 1—2 Retezellen und sie findet sich meist in nur einem Schnitt oder in zweien der Serie. Sie geht unter Abnahme ihrer Färbungsintensität allmälig in die gewöhnliche Färbung der Zone über: die gefärbten Kernreste reichen zum Theil bis dicht an die gelbe Stelle, einzelne gehen auch noch ein Stück in dieselbe hinein; zum Theil ist die Stelle von einem, keinen Farbstoff aufnehmenden, weissen Rande umgeben.

Wird diese gelbe (necrotische) Stelle an einer Seite von einem Haar begrenzt, so sind die Zellen der äusseren Wurzelscheide und die Kerne der Balghäute in verschiedenem Grade zerstört; es kriecht dann die Necrose in der Längenausdehnung von etwa je 2 Retezellen das Haar entlang hinauf und herab und es hat die ganze necrotische Partie annähernd die Form einer Halbkugel, deren Basis das Haar bildet.

Die Ausdehnung der Necrose wächst im Verlauf des dritten

Tages: man findet dann entweder eine annähernd kugelförmige Brandstelle (von bis 70 μ. Durchmesser), oder die Necrose zieht als schmale Strasse nach der mittleren Schicht der Cutis hin; Zusammenhang einer solchen Strasse mit Gefässen habe ich nicht aufgefunden.

Dort wo am Ende des zweiten Tages das Gelb am intensivsten ist, wo also der Ausgangspunkt der Necrose angenommen werden darf, findet man ausnahmslos 1, 2 oder 3 scharf umschriebene Mikrokokken-Ballen, zuweilen ausserdem (Fig. 5c.) einen 5 μ. breiten, bei verschiedenen Einstellungen als etwas gewunden erkennbaren Kanal, der gleichfalls mit Mikrokokken erfüllt ist.

Nie habe ich in Schnitten des zweiten Tages die Necrose von einem unregelmässig umschriebenen Haufen ausgehen sehen, stets nur von scharf umschriebenen Ballen; diese Ballen hatten stets eine Länge von 10 bis 11 μ. und eine Breite von 7 bis 8 μ.; man findet in dem ganzen Schnitt (ausser diesen scharf umschriebenen Ballen) 4 bis 8 unregelmässig umgrenzte Mikrokokken-Haufen, theils etwa ebenso gross wie die Ballen, theils doppelt oder dreifach so gross; aber in ihrer Nähe resp. zwischen ihnen findet sich keine Necrose.

Nach diesen regelmässig wiederkehrenden Befunden darf gesagt werden: die Necrose entsteht am ehesten dort, wo das importirte Impfgift in einem (mehr oder minder unversehrten) Kern des Rete zur Entwicklung oder zur Wirksamkeit gekommen ist.

Ueber das Verhalten der einzelnen Gebilde der Cutis gegenüber den Mikrokokken der Vaccina kann ich im Ganzen Folgendes aussagen:

Wo die Mikrokokken in kleiner Zahl oder in Alleeform als schmale Strasse auftreten, lässt sich in der Regel an den benachbarten Zellen eine Abweichung von der Norm nicht nachweisen; zuweilen sieht man beim Gebrauch sehr dünner Farbstofflösungen, dass die betreffenden Zellen und Kerne weniger Farbstoff aufnehmen.

Wo die Mikrokokken als Haufen oder Ballen vorhanden sind, zeigt die nächste Umgebung stets eine Veränderung; diese ist in aufsteigender Stärke: Abnahme der Tingirungs-Fähigkeit durch die sonst färbenden Stoffe —, Zerfall der Kerne (in immerhin noch

erkennbare Kernreste) —, Schwinden der besonderen Färbungsfähigkeit der Kernreste (das Gewebe erscheint gleichmässig und weisslich grau) —, Necrose (das Gewebe erscheint gelblich).

Aus der örtlichen Lage der Mikrokokken im Verhältniss zur Impfverletzung kann man zuweilen die Entstehungszeit der einzelnen Haufen und Ballen erschliessen; ein solcher Befund zeigt, dass keineswegs die vor längerer Zeit entstandenen Haufen auch schon die grössere Zerstörung ihrer Umgebung herbeigeführt haben.

Andererseits gestatte ich mir denjenigen Autoren gegenüber, welche „vollständig normale“ Umgebung bei Mikrokokken-Anhäufungen als auffällige Befunde bezeichnen, die Bemerkung: wo das Gift in sehr kleiner Menge auftritt, und erst im Herde selbst nennenswerth zunimmt, vergehen viele Stunden, ehe die Anfangs-Wirkung (Abnahme der Tingirungsfähigkeit) zum folgenden Stadium führt. Viele Autoren sehen als erste Wirkung die „Coagulations-Necrose“ an und suchen dann nach dem Kernschwund. Es ist dem Entdecker der Coagulationsnecrose selbst vergönnt gewesen, seine ursprüngliche Annahme zu modificiren; die Coagulationsnecrose ist nicht eine „specifische Wirkung“ der Mikrokokken.

Es darf also ausgesagt werden: wo die Mikrokokken in geschlossener Gruppe vorhanden sind, findet sich stets eine Störung (und nach einer gewissen Frist eine Zerstörung) der benachbarten Zellen.

Die Zerstörung ist dort am meisten vorgeschritten, wo die Mikrokokken in rundlich ovaler, scharf umschriebener Form von bestimmter Ausdehnung (d. h. nach meiner Auffassung: in verhältnissmässig unversehrten Kernhüllen) sich entwickelt haben.

Sieht man die Mikrokokken als die Erzeuger des Giftes an, oder betrachtet man die an ihnen haftende Flüssigkeit als das specifische Gift und schreibt diesem die Fähigkeit zu, sich zu vermehren, so kann die intensivere Wirksamkeit des im Kern erzeugten Giftes in doppelter Weise zu Stande kommen:

1. Bei Vermehrung des Giftes im nicht abgeschlossenen Raum (zwischen dem zerstörten Protoplasma und den Kernresten) wird ein Theil des Giftes durch den (fortbestehenden, wenn auch schwachen) Saftstrom abgeführt: die benachbarten Gebilde werden nur von einem Bruchtheil desselben getroffen; durch den Saftstrom

wird das Gift ferner vielleicht nicht allein verdünnt, sondern auch chemisch verändert.

Hingegen dasjenige Gift, welches in einer annähernd abgeschlossenen Kernhülle entsteht, bildet sich in seiner bestimmten, durch den Saftstrom wenig, vielleicht gar nicht beeinträchtigten Qualität: es vermehrt sich so lange, bis es die Hülle sprengt oder auflöst und nun wirkt es in seiner ganzen Concentration und Menge auf Einmal auf die Umgebung ein. Hierbei ist die Möglichkeit zu erwähnen, dass der gewundene Canal (welcher in der Nähe der primären Necrose zuweilen erkennbar ist, Fig. 5c.) ein vom Gift getroffener Lymphraum ist; bei Beginn der Vergiftung der benachbarten Zelle kann ein Theil des Giftes hierher geführt worden sein, zur Verödung des Canals geführt und durch Verstopfung des Zufluss- oder Abflussrohres die Zelle allmälig ausser Connex mit dem Saftstrom gebracht haben. (Es wird später, p. 46, Fig. 9a., von der möglichen Existenz solcher Saftcanäle an den einzelnen Retezellen noch Einiges erwähnt werden).

2. Es ist möglich: das Gift an sich hat nicht eine so hoch deletäre Wirkung; es hat aber die Fähigkeit, aus dem thierischen Gewebe einen Stoff abzuspalten, welcher seinerseits die deletäre Wirkung ausübt; ein annähernd unversehrter Retekern, in einem ganz bestimmten Stadium seiner Entwicklung (daher stets in dem unteren Theil der mittleren Schicht des Rete) kann für diese Abspaltung besonders geeignet sein. Es ist unumgänglich, anzunehmen, dass das Impfgift (wie jedes infectiöse) eine ganz bestimmte chemische Beschaffenheit seines Nährbodens verlangt; das Rete ist dieser Nährboden; ein zerfallenes Rete mag immerhin noch eine Pflanzstätte sein, aber eine dürre; ein nicht zerfallener Kern hingegen eine fruchtbare.

Es ist mir nicht möglich gewesen, diese sich hier aufdrängende Frage zu Ende zu führen; in dem Abschnitt über die Theorie der Infection (p. 107) werde ich einige Gründe anführen, welche mich bestimmt haben, die zweite Möglichkeit für wahrscheinlicher zu halten.

Die hier beschriebene Necrose schlage ich vor als die primäre zu bezeichnen. Es entwickelt sich vom siebenten Tage nach

der Impfung an eine verhältnissmässig mehr ausgedehnte und zugleich bis tief in das Bindegewebe eindringende Necrose: diese kann passend als secundäre bezeichnet werden; sie entsteht im Gefolge einer äusserst intensiven Entzündung und unter massenhafter Entwicklung von Mikrokokken (Fig. 6a.); beide Momente wirken gemeinsam, es ist nicht möglich, den Grad der Einzelwirkung derselben abzugrenzen.

Bei der zweiten Impfung (also nach erlangter Immunität des Thieres) findet sich diese primäre Necrose nicht. Man sieht bei der zweiten Impfung innerhalb der ersten 24 Stunden an der Impfstelle selbst oder an ihrer nächsten Nachbarschaft zwischen den Kernresten zuweilen eine 2—4 μ. ausgedehnte weiss-gelbliche Färbung und es haben die dicht daran liegenden Kernreste auch weniger Farbstoff aufgenommen; jedoch (abgesehen von Anderem) der in der zweiten Impfung intensive Saftstrom löst und spült alle abgestorbenen Theile schnell fort, so dass sie nun ihrerseits nicht wiederum local weiter zerstörend einwirken können.

Die untere Grenze des Impfbezirks.

Die Impfärzte haben seit lange erkannt, dass die Impfpustel am sichersten sich entwickelt, wenn die Impfverletzung möglichst flach angelegt war; weil andernfalls die hervorquellenden Blutströpfchen das Gift fortspülen, weil (wie ich gleich hier erwähnen will: bei tieferer Verletzung) das dicht neben die Wunde eingedrungene Gift zu schnell in die Tiefe entführt wird und weil die alsdann schneller und ausgedehnter nachfolgende Entzündung die Vermehrung des Impfgiftes erschwert.

Ich habe mir ein Urtheil darüber zu bilden versucht, ob der specifische Process über das Bereich des Rete in das Bindegewebe übergreift; letzteres leidet bekanntlich sehr erheblich in Folge des vom 5. Tage an entstehenden starken Entzündungsprocesses, aber es hat sich kein Anhalt dafür ergeben, dass etwa eine Vermehrung oder progressive Entwickelung des Impfgiftes in ähnlicher Weise wie im Rete so auch im Bindegewebe erfolge.

Die im Bindegewebe gelegenen Blutgefässe sind allerdings in sehr hohem Grade bei der Entwicklung des Processes betheiligt: es ist nämlich, wie sich ergeben hat, für das Gedeihen des Impfgiftes durchaus erforderlich, dass der in den Impfbezirk eintretende Saftstrom für einen oder zwei Tage erheblich herabgesetzt werde.

Dies ist nur möglich, wenn unter Anderem an den zuführenden Blutgefässen selbst eine Alteration eintritt. Das Wenige, was ich hierüber zu sagen weiss, habe ich p. 99 angegeben.

Wichtig wäre auch an den Fusszellen des Rete dicht neben dem Impfbezirk nach irgend welchen Veränderungen zu suchen; hierzu ist jedoch die von mir gewählte Härtung der Ausschnitte in Alkohol (welcher gerade an den weichsten Zellen die stärkste Schrumpfung herbeiführt) nicht geeignet.

Es verdient bemerkt zu werden, dass in jeder Impfpocke zwischen dem Impfcentrum einerseits und den seitlichen Flügeln und dem Untergrund andererseits schon sehr früh eine Tendenz zur mechanischen Trennung besteht. Fig. 1. zeigt beiderseits von d. nach oben und aussen den Grad dieser Trennung gegen Ende des zweiten Tages; es ist um diese Zeit der Zusammenhang zwischen Impfcentrum und Umgebung ein so lockerer, dass beim Microtomiren oder, nach Vollendung des Präparates, ein mässiger Druck auf das Deckgläschen vor vollständigem Erstarren des Balsams genügt, um das ganze Mittelstück vollständig aus seinem Zusammenhange auszulösen.

Nach meiner Meinung ist diese Lockerung durch die Coincidenz folgender Momente bedingt:

1. Die Impfverletzung leitet sie ein: beim Schnitt entwickelt sie sich viel später als beim Stich; letzterer wirkt auf die nächste Nachbarschaft der kleinen Verletzung viel mehr zerrend ein.

2. Die Reizungszone (Fig. 1. g. h.) zeigt eine Proliferation ihres Rete, welches sehr früh die Tendenz hat, sich unter die Impfzone zu schieben und durch den Druck ihrer Wachsthums-Richtung den ganzen Impfherd abzuheben.

3. In der Herabsetzung der Hyperämie (welche Herabsetzung einige Stunden nach der Impfung beginnt und 24 bis 36 Stunden dauert) müssen Bedingungen liegen, welche die Lockerung erleichtern: denn bei der zweiten Impfung, bei welcher die proliferirende Thä-

tigkeit des Rete in der Reizungszone sehr früh beginnt und viel intensiver ist als bei der ersten Impfung, erweist sich der Zusammenhang viel inniger (wenngleich die Tendenz zur Lockerung auch hier angedeutet ist): — vielleicht erschwert allein die grössere Durchfeuchtung des Impfherdes in der zweiten Impfung die Lockerung; vielleicht wirkt aber auch hierbei die der Immunität vorausgehende Umprägung des Rete mit.

Die Zone der trüben Schwellung.

Nach aussen, resp. nach aussen und unten von der Impfzone liegt die Zone der trüben Schwellung. Ihre Breite beträgt 40 Stunden nach der Impfung 200 bis 400 μ. Sie besteht aus eigenthümlich veränderten Retezellen.

Bei der angegebenen Färbung mit Methylviolett erscheint die ganze Zone blaugrau, ähnlich den oberen Schichten des Stratum corneum, doch immerhin durch die Nüance der Färbung sehr deutlich von ihr zu unterscheiden.

Betrachtet man die so gefärbten Zellen mit guten Trockenlinsen und mässiger Vergrösserung (Zeiss D, Hartnack 7, Seibert und Kraft 5), so erscheint die Zeichnung der Zellen und Kerne in der Regel verwischt.

Bei Anwendung einer guten Immersionslinse findet sich Folgendes:

1. Die Kerne sind überall erhalten und erscheinen (Fig. 4.):
   a. entweder als deutlich ovaloide Figuren, die keine Färbung aufgenommen haben mit Ausnahme eines in einer Ecke stets vorhandenen blau gefärbten Körperchens von der Grösse eines sehr grossen Kernkörperchens. (Scheinbare Lücken).

      (Diese Formen finden sich fast nur in den tiefsten Schichten des Rete — also bei den jüngsten, weichsten Zellen.);
   b. oder als etwas unregelmässige ovaloide Formen, zugleich etwas geschrumpft und in toto blaugrau gefärbt;
   c. oder als regelmässige Ovaloide von der Grösse der normalen Retekerne und nur in toto blaugrau gefärbt;

d. oder als zwei vollständig gesonderte, blaugrau gefärbte, rundliche Figuren, in einer etwas vergrösserten Zelle gelegen.

2. Das Protoplasma zeigt entweder eine der des Kernes gleichartige, aber weniger intensive, blaugraue Farbe — oder eine grauviolette.
3. Die Zellgrenze ist meist deutlich zu erkennen.

Nach diesen Befunden muss geschlossen werden: die Zone der trüben Schwellung besteht aus Zellen, welche eine Zeit lang in einem Zustande der Reizung sich befunden haben, dann aber einer schnell eintretenden und eigenthümlichen Veränderung verfielen.

Die Reizung darf gefolgert werden:

1. aus der deutlichen Sichtbarkeit der Zellgrenze, welche bei der angeführten Behandlung der Cutis (Ausschneiden ex vivo und sofortiges Versenken in absoluten Alkohol) nie an normaler Haut erscheint, hingegen regelmässig bei Retezellen im Zustande beginnen der Entzündung;
2. aus der Doppelkernigkeit einzelner Zellen;
3. aus der zuweilen vorhandenen violetten Farbe des Protoplasmas (diese ist ganz charakteristisch für die active entzündliche Reizung der Retezellen)*);
4. aus dem Zustande des oberen Randes der Zone; es hat nämlich dieser Rand, welcher stets an die untere Grenze eines Seitenflügels der Impfzone anstösst (Fig. 1e. f.) ein breites Stratum corneum, welches bei polarisirtem Licht eine stark ausgesprochene Doppelbrechung zeigt; es ist mithin das Stratum corneum bereits zu einem hohen Grade der Verdichtung vorgeschritten.

Die Plötzlichkeit der späteren Veränderung darf aus dem Befund von Doppelkernen innerhalb einer Zelle gefolgert werden; in nicht gereizter Cutis ist er mir nie begegnet, in gereizter äusserst selten und dann nur dort, wo auf die Reizung plötzlich der lokale oder allgemeine Tod eintrat.

---

*) cfr. Pincus: Ein Beitrag zur Contagionstheorie. Virch. Arch. Bd. 83. p. 143.

Weigert*) hat eingehende Erörterungen über die Ursachen mitgetheilt, welche das Verschwinden der Kerne aus den Zellen im Zustand der Gerinnungsnecrose herbeiführen können. Ich komme gleich hierauf zurück, will jedoch schon hier auch daran erinnern, dass die weiteren pathologischen Aenderungen einer Zelle (gleichviel welches die Ursache der Veränderung ist, wenn wir von den allerschwersten, sogleich vollständig zerstörenden, absehen) in erster Linie durch die specifische Qualität der Zelle selbst bedingt werden; die Zellen des Rete sind auf schliessliche Verhornung angelegt: auch eine schwere Schädigung derselben kann hieran nur bis zu einem gewissen Grade ändern; es ist daher unausbleiblich, dass der chemische Zustand der Gerinnungsnecrose dieser Zellen mit dem verhornter Zellen grosse Aehnlichkeit hat und ich gestatte mir schon aus diesem Grunde nicht, von den Befunden an der Cutis Schlüsse auf die Nieren etc. zu machen.

Vom klinischen Standpunkte aus betrachtet scheint die trübe Schwellung ein Schutzmittel zu sein: die Zone derselben scheint kein oder doch nur wenig Material zur Vermehrung der Mikrokokken oder der specifisch giftigen Flüssigkeit zu liefern. Bei der weiteren Entwicklung des Processes wird sie in den Erweichungsprocess (Eiterung) hineingezogen; hierbei spielen Momente mit, welche bezüglich der weiteren Verhornung gleichzeitig in entgegengesetztem Sinne einwirken: die starke Dehnung der unnachgiebiger gewordenen Zellen wirkt ähnlich wie die Raumverengung in den obersten Schichten des normalen Rete (daher die Balken Weigert's**) — andererseits bedingt die erheblich gesteigerte Fluxion eine starke Durchfeuchtung, welche, wie bald angeführt werden wird, selbst auf ein fast ganz fertig gebildetes Stratum corneum in intensiver Weise einzuwirken vermag.

Bezüglich der Technik gestatte ich mir die Bemerkung: wo es für eine schnelle Uebersichtsgewinnung wichtig ist, in den einzelnen

*) Weigert, Ueber Croup und Diphtheritis. V. A. Bd. 70. u. 72. und über die pathologische Gerinnung. V. A. Bd. 79. p. 95.

**) Pocken. Fig. 1 a.

Präparaten die Existenz oder Nichtexistenz der Zone festzustellen, kann man die von Weigert für die Coagulationsnecrose der Haut empfohlene Färbung mit Pikrin auch hier gebrauchen; verwendet man jedoch das Pikrin neben einer Kernfärbung, so verwischt jenes leicht die feineren Details; schon bei einer mässigen Uebung mit Methylviolett erweist sich das Pikrin als entbehrlich und ich habe bei meinen späteren Untersuchungen hierbei von demselben ganz Abstand genommen.

Ich führe hier nochmals an: Die Zone der trüben Schwellung liegt nach aussen und unterhalb der flügelartigen Ausläufer der Impfzone (Fig. 1, e, f.), sie ist also ringsum von anderem Gewebe eingeschlossen. Der Vorgang ihrer Entstehung kann daher nur folgender gewesen sein: das Impfgift wirkt vom Centrum der Impfzone nach aussen hin in immer abnehmender Intensität; am äussersten Rande der Zone ist die Giftwirkung erschöpft; demgemäss ist der äussere Rand der Impfzone auch von etwas anderer Beschaffenheit als die übrigen Theile derselben: man findet zwar auch die eigenthümlichen Kernreste, aber daneben auch Zellen im ungestörten Zusammenhange, deren Kerne in ihren Contouren unverändert und schwachkörnig gefärbt sind und deren Protoplasma Farbstoff nicht annimmt; besonders häufig finden sich solche annähernd normale Stellen an den Ausmündungeu des Haarbalges, welche wegen der anderen Richtung ihrer Zellen und wegen des Zusammenhanges ihrer Saftkanäle mit den Blutgefässen des Haarbalges dem von den Seiten anströmenden Gift viel weniger ausgesetzt sind.

Nun ist ferner der obere Rand der Zone der trüben Schwellung (welche also unter der Impfzone liegt) von einem fast vollständig fertig gebildeten Stratum corneum begrenzt: an der Erschöpfungsgrenze der Giftwirkung müssen die Retezellen in Proliferation gerathen gewesen sein und müssen unter die Impfzone (die grenzbildenden Vorgänge nehmen stets diesen Weg) neue Zellen geschickt haben, denen genügende Zeit blieb, um ein normales Stratum corneum zu bilden.

Erst nachdem dies geschehen war können diejenigen Verhältnisse eingetreten sein, welche die charakteristischen Verände-

rungen erzeugten. Es würde mit Rücksicht hierauf von Interesse gewesen sein, etwa vom Ende des ersten Tages nach der Impfung an, jede Stunde eine Impfstelle herauszuschneiden; ich war nicht in der Lage dies zu thun und kann daher Detail über diesen Vorgang nicht angeben. Soweit meine, hierin lückenhaften, Versuche eine Meinung gestatten, bin ich geneigt an die Thatsache anzuknüpfen, welche Litten*) in seinen ausgezeichneten Untersuchungen festgestellt hat, dass, in der Niere von Kaninchen, eine zweistündige Abklemmung der Art. renalis mit nachfolgender Entfernung der Ligatur zur Coagulationsnecrose der Nierenepithelien führt:

Betrachtet man nämlich 40 Stunden nach der Impfung einen durch das Centrum des Impfherdes gehenden Schnitt, an welchem der mittlere Abschnitt sich durch Druck auf das Deckgläschen gelöst hat (p. 27), so findet man die obere Grenze des an diese Lücke anstossenden Bindegewebes ziemlich dicht, theilweise gedrängt, mit Rundzellen besetzt. Die Untersuchung früherer Ausschnitte zeigt, dass gegen Ende des ersten Tages die Rundzellen bereits an diesem Platze sind. Für die Einsicht in den Process wäre auch hierbei die Feststellung der Veränderungen von Stunde zu Stunde nöthig; allein auch diese war ich nicht in der Lage, zu machen.

Es ist nun bereits mehrfach erwähnt, dass, vom Ende des ersten Tages nach der Impfung an, eine Unterbrechung der vorher bestehenden Hyperämie erfolgt; der bindegewebige Theil der Cutis unter dem Impfbezirk zeigt — abgesehen von dem eben erwähnten obersten Randstück — nur wenig Rundzellen; und am spärlichsten findet man diese stets unter dem Abschnitt der trüben Schwellung.

Es ist mir auch aufgefallen, dass man an den Blutcapillaren dieses kleinen Hautabschnittes viele Kerne im Zustande der Schrumpfung findet.

Der Vorgang kann daher folgender sein: Der erste Impetus der Hyperämie hat zahlreiche Rundzellen in das Gewebsstück geführt; der (sonst bei einfacher, nicht infectiöser Entzündung, stets folgende) Nachstrom wird durch die Einwirkung des Impfgiftes (p. 63) unterbrochen; die Rundzellen des obersten

*) Hämorrhag. Infarct. Zeitschr. f. klin. Med. I.

Randes wirken nunmehr nur als Obturatoren in den Saftkanälen. Allein in welcher Weise die Ischämie zu der nun erfolgenden Veränderung führt, weiss ich nicht.

Allgemeine Bemerkungen zur Coagulationsnecrose.

Weigert hat diesen Zustand der Zellen aufgefunden und eingehend die Entstehung desselben untersucht.

Cohnheim bemerkt*) bei der Wahl dieser Bezeichnung: in den älteren Infarkten, in den croupösen und diphtheritischen Pseudomembranen und in den Herden um die Mikrokokkencolonien gelingt es nicht, durch Essigsäure, Carmin, Hämatoxylin oder andere kernfärbende Reagentien die alten Zellkerne zum Vorschein zu bringen; bezüglich der ätiologischen Erörterungen über den Kernschwund verweist er auf Weigert. Neben dem Kernschwund lässt Cohnheim auch Verkleinerung und Schrumpfung der Kerne zu und am Protoplasma der abgestorbenen Zellen Quellung und allmäliges Verschwinden der Contourirung. Eine Nebenbemerkung Cohnheim's lautet: „möglich auch, dass ein Zerfall der Kerne in kleinere Fragmente der Necrose zugerechnet werden muss, wiewohl wir demselben auch anderswo begegnen werden."

Die Schwierigkeiten, welche Weigert in der Deutung seines ersten Untersuchungsobjectes bezüglich der Abgrenzung der Zonen sich entgegenstellten, müssen als geradezu unüberwindlich bezeichnet werden, wenn man das Charakteristische der einzelnen Zonen nicht bereits kennt: in der Variola humana sind die direkte Giftwirkung, die weiteren regressiven und die progressiven Processe in schmalsten Schichten durch einander gemischt; man erkennt dies besonders deutlich bei einer Vergleichung einer durch einfachen Stich erzeugten Schafpocke mit einer solchen, welche Klein bei Impfung und gleichzeitiger Injection von Schafpockenlymphe in die Vene (als secundäre Pocke) bei der Allgemeineruption erzeugte: man sieht bei letzterer im Beginn des Processes die primären Veränderungen der Zellen in schmalen vom Papillartheil nach der Hornschicht zu aufsteigenden Strassen; an den dazwischen übrig bleibenden, oft eben so schmalen Partien vollziehen sich nun die

---

*) Allgem, Pathologie. I. p. 458.

weiteren Veränderungen der trüben Schwellung. Gleiche Wahrnehmungen am Menschen haben Weigert veranlasst, an der Pocke Hauptherde und Nebenherde zu unterscheiden.

Nach meiner Auffassung enthält jeder dieser kleinen Herde drei verschiedene Dinge, welche bei der Vaccination sich in sehr bequemer Weise sondern lassen:

Zellen im Zustande vorgeschrittener trüber Schwellung (noch etwas weiter gediehen als Fig. 4 zeigt),
Zellen mit deutlich nachweisbaren, doch meist zerstückelten Kernen (Fig. 2, c.),
Zellen, an welchen Protoplasma und Kern zu einer einheitlichen nicht weiter zu differenzirenden Masse verschmolzen sind (Fig. 5, d.).

Die üblichen, verhältnissmässig starken Lösungen der Farbstoffe erzeugen bei den beiden ohnedies wenig durchsichtigen Zonen des Impfherdes und der trüben Schwellung eine Schwierigkeit: die Lösungen dringen entweder gar nicht durch die hartgewordene Aussenschicht des Zellprotoplasmas (und dann unterbleibt jede Färbung — ein sehr häufiger Fall), oder sie dringen durch diese Randschicht und färben alsdann die ganze Zelle so diffus, dass auch mit den besten Hülfsmitteln Intensitätsdifferenzen von Licht und Farbe an den einzelnen Abschnitten der Zelle sich nicht erkennen lassen. Sehr schwache Lösungen umgehen diese Schwierigkeit.

Ich will hier nochmals daran erinnern, dass die Zellen des Rete von Hause aus chemisch dazu angelegt sind, in einen Zustand überzugehen, in welchem es nicht mehr möglich ist, den Kern als besonderes Gebilde nachzuweisen. Andererseits erfolgen an der Mucosa, an der Niere, an der Leber die Veränderungen der Zellen (nach Aetzung, Absperrung des Blutstromes etc.) so schnell, dass die bisherigen Angaben nicht zu entscheiden gestatten, ob die Kerne aufgelöst und fortgespült werden, oder ob sie (wie ich nach den Beobachtungen an der Haut anzunehmen geneigt bin) eine innigere mechanische Verbindung mit dem Protoplasma eingehen, nachdem sich vorher eine innigere chemische Annäherung zwischen beiden herausgebildet hat.

Bezüglich dieses Punktes erinnere ich an eine Mittheilung

Weigert's*): „In manchen Fällen gelingt es, diese Schollen durch Behandlung mit starker Essigsäure oder verdünnter Salzsäure in eine ganz andere Form überzuführen, die vollkommen mit der von normalen Trachealepithelien übereinstimmt. Sie quellen förmlich auf, wie die Blätter getrockneten Thees, wenn man dieselben in heisses Wasser wirft, und sie verändern dabei ihre unregelmässige Form in die der Epithelzellen. Gleichzeitig treten, wenn die Ueberführung in diese Zellform gelingt, die Epithelkerne wieder hervor, von denen man früher nichts wahrzunehmen vermochte." Ich bin entfernt davon, in diesen Worten Weigert's einen Widerspruch gegen seine Grundanschauung zu finden, weil die gesperrt gedruckten Worte den Gedanken Weigert's bezeichnen, dass diese Zellen sich erst im Anfangsstadium der Gerinnungsnecrose**) befunden haben mögen. Allein diese Beobachtung zeigt doch schon, wie abhängig wir in unserem Urtheil über Existenz oder Nichtexistenz des Kernes von der mikroskopischen Technik sind und ich will daher gleich hier bemerken: bei der von mir angewendeten Färbungsmethode überzeugt man sich, dass die Kernreste nicht verschwinden, sondern nur allmälig ihre besondere Tingirungsfähigkeit, d. h. ihre frühere chemische Beschaffenheit eingebüsst haben; ganz ebenso wie das Protoplasma, an welchem man bei Behandlung mit schwachen Lösungen gleichfalls eine stetig abnehmende und schliesslich schwindende Tingirungsfähigkeit erkennt.

Weigert selbst ist vergönnt gewesen, seine frühere Vermuthung über die Bedeutung der kernlosen Herde zu erweitern.

Diese Erweiterung hat aber dahin geführt, den ursprünglichen Inhalt des Begriffs „Gerinnungsnecrose" zu verändern. Die oben angeführten Worte Cohnheim's enthalten die drei Zustände, welche thatsächlich jetzt von verschiedenen Beobachtern unter Coagulationsnecrose verstanden werden:

1. Zellen, deren Kerne sich mittelst der gewöhnlichen Methoden nicht mehr nachweisen lassen (in älteren Infarkten — dem entsprechend in einem sehr beschränkten Theil des Impfherdes) —

*) Croup. V. A. Bd. 70.

**) In einem späteren Aufsatze, Virch. Arch. Bd. 79. p. 94, spricht Weigert dies auch mit klaren Worten aus.

2. (von Cohnheim nur hypothetisch angeführt:) Zerfall der Kerne in kleine Fragmente (in diesem Zustande befinden sich fast alle Kerne des Impfherdes, bis die secundäre Necrose die Kernreste und das Protoplasma gleichmässig zerstört) —
3. Verkleinerung und Schrumpfung der Kerne (diese findet sich nur in der Zone der trüben Schwellung und ausnahmsweise in dem dicht daranstossenden Theil der Zone der Reizung).

Es würde die allgemeine Verständigung erschweren, wenn diese drei Dinge weiterhin unter dem einen Namen zusammengefasst blieben.

Soweit ich Weigert verstehe, thut er dies in seinen letzten Aufsätzen auch nicht; vielmehr fasst er in diesen die Coagulationsnecrose als einen Zustand auf, der aus sehr verschiedenen Vorgängen sich herausbilden kann, als eine Veränderung von Zellen, die nach ihrem (localen) Tode noch den Einflüssen der Circulation ausgesetzt geblieben sind. Es liesse sich mithin aus der Existenz dieses Zustandes kein weiterer Schluss auf die Art des Zelltodes selbst machen und es würde alsdann der Begriff nur die sub 1. angeführte Categorie enthalten.

Als Bezeichnung für einen ganzen Herd oder auch nur für eine Zone könnte das Wort in diesem Sinne nicht verwendet werden, denn der bei weitem grösste Theil der Impfzone und der Zone der trüben Schwellung behält seine Kerne oder seine Kernreste bis zum gleichzeitigen krümligen Zerfall von Kern und Protoplasma.

Charakterisirende Namen für die beiden Zonen wären erwünscht. Bezüglich der trüben Schwellung erinnere ich an eine Bemerkung von Rindfleisch*): „die pathologische Bedeutung der trüben Schwellung in ihren verschiedenen Abstufungen (von einer leichten Trübung ohne Volumszunahme und Deformität der Zellen bis zu einer dunklen, die Kerngebilde gänzlich verdeckenden Körnung und plumpen Abrundung der Elemente) fasst man als eine nutritive Reizung; man weiss, dass insbesondere die directe Einwirkung verschiedener mineralischer, pflanzlicher und thierischer Gifte eine trübe Schwellung der Drüsenepithelien zu erzeugen im Stande ist.

*) Pathologische Gewebelehre. 1875. p. 16.

Die Frage, ob es sich um einen activen oder passiven Vorgang handle, scheint sich immer mehr im letzteren Sinne zu beantworten, so dass ich nicht abgeneigt wäre, eine Art von Anätzung zu supponiren, in Folge deren die gelösten Eiweisskörper des Protoplasmas gerinnen und wie bei der Todtenstarre in kleinen Körnchen sichtbar werden.“

In dieser charakteristischen und erschöpfenden Schilderung ist selbst die Bezeichnung enthalten, welche Cohnheim später für den Zustand gewählt hat.

Nach den hier mitgetheilten Befunden kann ich nunmehr den Worten von Rindfleisch die Bemerkung hinzufügen: dass ätiologisch in den Vorgängen der specifischen Vergiftungszone und der in Rede stehenden Nachbarzone theils ein gradueller, theils ein qualitativer Unterschied besteht: in der Impfzone wirkt das Gift unverdünnt auf unvorbereitete Zellen; in der Nachbarzone verdünnt auf vorbereitete (gereizte) Zellen; dort fast vollständige Passivität; hier ein Versuch zur Abwehr. Bei der Nachbarzone wirkt auch die Herabsetzung des Blutstroms in höherem Grade mit als bei der specifischen Vergiftungszone.

Sollte demgemäss fortan der Begriff der „Coagulationsnecrose“ nur in einem engeren Sinne angewendet werden, so würde diese Bezeichnung, wie schon aus der von Rindfleisch gegebenen Charakterisirung hervorgeht, sich recht gut für die Nachbarzone des Vergiftungsherdes, die Zone der trüben Schwellung, eignen. Ob man Vaccina impft oder eine septische Substanz: der Vorgang ist ein constanter; stets wirken die drei Momente zusammen, welche diese Unterart oder diesen Grad der zur Necrose führenden trüben Schwellung erzeugen, nämlich: ein Anfangsgrad der Reizung, der anätzende Einfluss des benachbarten aber verdünnten Giftes und die Herabsetzung des Blutstromes; und demgemäss ist auch hier der Endeffect der gleiche. Wir scheinen daher auch bei unseren heutigen Kenntnissen berechtigt, für diese Veränderung einen definitiven Namen zu wählen.

Hingegen für die specifische Vergiftungszone fehlt vorläufig noch diese Berechtigung: so wenig ein Namen bedeutet, er präjudicirt doch. Wir müssen annehmen, dass Pockengift, Scharlachgift, die septischen und mineralischen Gifte, jedes in besonderer

Weise auf die Cutis wirken*); was wir heute von dieser Wirkung wissen, ist ein äusserst kümmerliches Stück. Die Herde müssen thatsächlich sehr verschieden sein: für unsere heutigen mikroskopischen Untersuchungsmittel erscheinen viele von ihnen gleichartig.

Es würde sich alsdann empfehlen:

Die Bezeichnung „Coagulationsnecrose" (welche gegenwärtig von den Autoren für drei, wie die hier mitgetheilten Untersuchungen gezeigt haben, verschiedene Processe oder Stadien gebraucht wird) fortan nur anzuwenden auf den vorgerückten, oben (p. 28) genau geschilderten Grad der „trüben Schwellung" (Fig. 4.), welchen wir ätiologisch näher bebegreifen und mikroskopisch als einen leicht erkennbaren, verhältnissmässig stetigen, nur langsam sich verändernden constatiren können;

hingegen die specifischen Herde nur ätiologisch (Pockenherd, septischer Herd etc.) zu benennen und lieber in ihrem so ungleichen und so schnell wechselnden Detail zu schildern, bis wir einmal einen Einblick in ihre Entstehung gewonnen haben werden**).

Die Zone der Reizung.

Die Zone der Reizung (Entzündung) grenzt nach innen an die der trüben Schwellung und geht nach aussen allmälig in normales Gewebe über.

Erzeugt man in der Cutis des Kalbes durch irgend einen Eingriff eine nicht infectiöse Entzündung, so zeigen die Zellen des Rete in der Reizungszone folgende Erscheinungen:

---

*) Cfr. Schlussbetrachtung.

**) Ich habe jedoch in dieser Arbeit, um nicht Missverständnisse zu provociren, die jetzt üblichen Bezeichnungen (also specifischer Impfherd = Coagulationsnecrose) auch weiterhin beibehalten.

1. Die Zellen selbst sind grösser; an der Vergrösserung sind Kern und Protoplasma betheiligt.
2. Das Protoplasma nimmt (bei der angegebenen Färbung) eine rosige Färbung an; die Färbung nimmt an Tiefe zu, je mehr der Process der Reizung (nach Zeitdauer und Intensität) fortschreitet.
3. Die Zellgrenzen werden deutlicher, weil die äussere Schale jeder Zelle, theils wegen ihrer abweichenden physicalisch-chemischen Constitution, theils wegen der festen Verkittung mit den Nachbarzellen, das vermehrte Nährmaterial entweder nicht so reichlich, oder nicht so schnell aufnehmen kann, wie das eigentliche Protoplasma.
4. Die Kerne zeigen (bei der angegebenen Härtungs- und Färbungsmethode) öfter fädige Kernfiguren (Fig. 11a.) nicht allein eine Vermehrung der farbigen Punkte (Fig. 11b., Fig. 2., 3., 10.).
5. Die Zahl der übereinander liegenden, das Rete bildenden Zellen ist (oft um das Doppelte) vermehrt.

Alle diese Eigenschaften finden sich in ausgesprochenem Grade bei der zweiten Impfung, etwa 40 Stunden nach derselben.

Für den Vorgang bei der ersten Impfung ist es nothwendig, den Zustand der Reizungszone bereits am Ende des ersten Tages anzugeben: es zeigen alsdann die betreffenden Zellen

a. Dicht an der Impfzone (Fig. 2.):

1. eine Vermehrung der gefärbten Punkte im Innern des Kernes; man kann dieselben nicht für Knotenpunkte oder Umbiegungsstellen von Kernfäden halten, denn es gelingt nicht, bei vorsichtigem Gebrauch der Schraube eine Fortsetzung der Punkte in die Tiefe zu erkennen. Eine solche Vermehrung der tingirbaren Punkte findet sich im Anfangsstadium der Reizung aller in der Cutis gelegenen Organzellen und zwar bei einer jeden (also auch nicht infectiösen) Reizung; sie werden, wie angegeben, in der Regel als Vermehrung der Kernkörperchen gedeutet.
2. Eine Vergrösserung der Kerne und eine sehr bedeutende Massenabnahme des Protoplasmas; die Kerne liegen verhältnissmässig dicht nebeneinander, so dass das Proto-

plasma oft nur als ein ganz schmaler Streifen zu erkennen ist (Fig. 2e.).

Die anderen, der Reizung unter gewöhnlichen Verhältnissen zukommenden Erscheinungen (Kernfiguren, rosige Färbung des Protoplasmas, deutliche Sichtbarkeit der Zellgrenze) fehlen hier vollständig.

b. In einer gewissen Entfernung vom Impfherd, nahe der Aussengrenze der Reizungszone (Fig. 3.):

1. das Protoplasma ist von normalem Umfang, von äusserst feiner, gleichmässiger Granulirung. Die Zellgrenzen sind nicht markirt.
2. Die Kerne haben ihre gewöhnliche rundlich-ovale Form, die gefärbten Punkte sind vermehrt; oft findet sich an einem grösseren Theil des äusseren Contours des Kernes eine schmale Lücke; zuweilen hängt der (normal geformte) Kern nur noch an seinen zwei Polen mit dem Protoplasma zusammen (Fig. 3a.) und es bildet dann die Lücke ein Ovaloid, dessen Längsachse ungefähr rechtwinklig zu der des Kernes liegt; an einzelnen Stellen fehlt der Kern vollständig (Fig. 3b.)

Nach diesen Befunden liegen also am Ende des ersten Tages nach der Impfung am inneren Rande der Reizungszone Bedingungen vor, welche eine rasche Vermehrung der Kerne ohne gleichzeitige genügende Neubildung von Protoplasma hervorrufen — am äusseren Rande Bedingungen, welche die Verbindung zwischen Kern und Protoplasma lockern.

Eine solche Lockerung resp. Lückenbildung um den Kern ist von verschiedenen Autoren bei verschiedenen Processen beschrieben worden. Weigert*) hat sie Anfangs für Kunstproducte gehalten, zunächst bedingt durch Einwirkung der Müller'schen Flüssigkeit (er fand sie bei Tuberculose und desquamativer Pneumonie, wenn die Lungenstücke in Müller'scher Flüssigkeit gelegen hatten, aber nicht an frischen Stücken benachbarter, in gleicher Weise erkrankter Stellen). Später**) nahm er diese Meinung zurück: „im Eiter

*) Pocken-Process. p. 40.
**) Ueber Croup und Diphtheritis. V. A. Bd. 72. p. 251.

aus meinen Leichenpusteln fand ich grosse Zellen, die offenbar aus dem Rete stammten, in denen zwischen Kern und Protoplasma ein Hohlraum war."

Leloir*) betrachtet diese Lückenbildung als eine ganz besondere Degeneration und giebt als verschiedene Stadien dieses Processes in aufsteigender Intensität an:

> Lücke zwischen Kern und Protoplasma — Schrumpfung des Kernes — Zerspaltung des Kernes — vollständiger Schwund des Kernes (Lückenbildung).

Meine Anschauungen weichen in folgenden Punkten von denen Leloir's ab: ich betrachte Anfang und Ende seiner Intensitäts-Skala (seine Figuren 2 A. und 2 E.) als Anfangs- und Endstadium des von mir hier kurz geschilderten Processes, also als Veränderung des dem Kern zugewendeten Protoplasmasaums. Hingegen sind die „Schrumpfung und Compression des Kernes" (seine Figuren 2 B. und 2 C.) unzweifelhaft Veränderungen des Kernes, aber nach meiner Annahme nicht solche, die (in weiterer Entwicklung) zum Schwunde desselben führen; sie bezeichnen vielmehr nur eine Veränderung der tingirbaren Substanz desselben. Das Wort Kernschrumpfung ist in dem von Leloir gemeinten Sinn vielfach angewendet und auch ich brauche es in diesem Aufsatz mehrfach, da ein anderes, der Wirklichkeit mehr entsprechendes noch nicht üblich ist, aber über die hier vorliegenden thatsächlichen Verhältnisse kann nach meiner Meinung kein Zweifel bestehen:

Im gereizten Rete ist die Kernsubstanz so differenzirt, dass dichtere und weniger dichte Massen vielfach abwechselnd nahe bei einander liegen (daher die „fädigen Figuren"); bei dem hier in Rede stehenden Zustande ist nun eine Abweichung von diesem gewöhnlichen Bilde der Reizung eingetreten: es haben nämlich (aus unbekanntem Grunde) einzelne Stellen des Kernes diese grössere Dichtigkeit nicht erlangt, oder sie haben dieselbe wieder eingebüsst und es finden sich daher im Kern mehr zusammenhängende Partien nicht verdichteter Substanz neben ebenso zusammen-

---

*) Altération spéciale des cellules epithéliales. Arch. de physiol. 1878. Bd. 15. p. 470.

hängenden, die gleichmässig verdichtet sind*). Wendet man nun wie es meist geschehen ist, die Kernfärbung in (verhältnissmässig) concentrirter Lösung an oder gebraucht man (wie es Leloir gethan) Picrocarmin, so erscheinen die Uebergänge von den gefärbten Kerntheilen zu den (anscheinend) nicht gefärbten sehr schroff und man geräth in Gefahr, zu schliessen, dass an den nicht gefärbten Theilen wirklich keine Substanz vorhanden sei. Diesen Schluss hat Leloir in der That gemacht; irrthümlicherweise: bei vorsichtiger Kernfärbung überzeugt man sich, dass die ganze Kernmasse gefärbt ist, nur in sehr ungleicher Intensität. Der Kern ist thatsächlich nicht geschrumpft.

Desgleichen geht meine Ansicht über das dritte Stadium Leloir's, die Zerspaltung des Kerns, die Kernzerstäubung (seine Fig. 2 D.) dahin, dass dasselbe ein ganz normales Entwicklungsstadium der zur Theilung führenden Kernreizung ist; man findet diese Figuren sehr häufig gerade in solchen Partien, welche in lebenskräftigem Vorschreiten begriffen sind; und in erkrankten: nur an der Grenze des Gesunden.

Ueber die vorher (p. 40 sub 2.) besprochene Lückenbildung um den normal contourirten Kern resp. an der Stelle des (ausgefallenen) Kernes lässt sich Folgendes aussagen:

Nichts deutet darauf hin, als sei die Lücke etwa durch einen Druck entstanden, der von einer in vivo zwischen Kern und Protoplasma eingedrungenen Flüssigkeit ausgeübt worden sei; die sehr geringe Fluxion an der äusseren Grenze der Reizungszone, vollends am Ende des ersten Tages, spricht schon von vornherein gegen die Annahme eines stärkeren Druckes seitens der Nährflüssigkeit; dann wird weiterhin (p. 45) erwähnt werden, dass, wo ein solcher

---

*) Diese leicht zu constatirende Thatsache ist vielfältig angegeben und dann in den letzten Jahren stets so gedeutet worden, als habe sich die ganze (früher an verschiedenen Stellen des Kerns vertheilt gewesene) dichtere Substanz auf eine einzige Stelle zusammengezogen — indess manche Präparate legen die (ältere) Anschauung näher: dass in Folge der Reizung an den kleinen Einzelterritorien des Kerns selbst eine chemische Umwandlung der Substanz und damit eine zunehmende oder abnehmende Verdichtung ein und derselben Stelle erfolgt, ohne dass eine Wanderung einzutreten braucht.

Ich komme auf diesen Punkt bei Besprechung einzelner Zellen in den Pocken des Schafes noch einmal kurz zurück (p. 54).

Druck zu präsumiren, zwar eine Lückenbildung eintritt, aber nicht zwischen Kern und Protoplasma, sondern an der äusseren Umgrenzung des Protoplasmas (Fig. 9a.); endlich findet man an Stellen, an welchen intra vitam eine, Ectasie erzeugende, Flüssigkeit vorhanden war, oft Kerne oder Kernreste (Fig. 9c.), die hier aber fehlen.

Die Lücken sind vielmehr durch Schrumpfung entstanden. Die Schrumpfung erfolgt, weil das Protoplasma an seiner dem Kern zugewendeten Fläche nicht den durchschnittlichen Grad der Widerstandsfähigkeit hat; sie ist eine postmortale durch die Härtungs- oder Zusatzflüssigkeiten bedingte; in vorgerückten Stadien des Processes hat der Pockeneiter (resp. die sonst am Herd vorhandene Flüssigkeit) selbst die auflösende oder Schrumpfung herbeiführende Wirkung auf die absterbenden oder abgestorbenen Zellen.

Indess wenn auch der Vorgang selbst ein postmortaler ist, so erfolgt er doch nur auf Grund einer ganz bestimmten Beschaffenheit des Protoplasma intra vitam, denn er findet sich an einem Präparate doch stets nur an beschränkten Stellen. Und es entsteht die Frage: entspricht diese bestimmte Beschaffenheit einem Zustand des Protoplasma, der normaler Weise bei jeder Zellreizung unter gewöhnlichen Verhältnissen eintritt, also auch bei der physiologischen Zellvermehrung? oder spielt die Infection mit? Ich bin geneigt, dies Letztere anzunehmen und deute speciell den hier (in diesem Stadium des Processes) angegebenen Befund in der Weise, dass die eingeleitete Reizung durch den nachfolgenden ungenügenden Zufluss des Saftstromes den Bedingungen für ihren sonstigen, normalen Ablauf entzogen ist.

Der fünfte Tag nach der Impfung.

Vergleichende Versuche haben ergeben, dass beim Kalbe der fünfte Tag nach der Impfung das zum Abimpfen am meisten geeignete Material liefert; es entspricht auch ungefähr das Entwickelungsstadium des Impfbläschens um diese Zeit dem vom siebenten Tage beim Menschen.

Der ganze Impfherd ist am Ende des fünften Tages etwa drei mal so ausgedehnt wie am Ende des zweiten; die Impfzone misst (bei der Impfung mittelst Stich) nunmehr 1,5 bis 2 Mm.; hiervon kommt etwa ein Drittel auf den eigentlichen centralen Theil, zwei Drittel auf die Flügel.

Im centralen Theil markiren sich drei über einander gelegene Schichten. Die oberste, etwa 250 μ. hoch, zeigt bei Anwendung von Methylviolett und Pikrin die gelbbraune resp. bei richtiger Färbungsintensität pensée-violette Farbe, welche nach meiner Meinung (p. 19 und 21) einer besonderen Uebergangsstufe des Stratum corneum eigenthümlich ist. Die Breite dieser Schicht nimmt nach den Seiten hin schnell ab.

Die zweite Schicht, etwa 150 μ. hoch, zeigt bei der angegebenen Doppelfärbung eine rein gelbe Farbe, wie das Stratum lucidum; sie geht seitlich in das Stratum lucidum der gesunden Hautpartien über.

Die dritte Schicht enthält das in den Process hineingezogene Bindegewebsstroma; die Cutis ist bis in das Unterhautzellgewebe hinein erkrankt.

Die zwei oberen Schichten sind ebenso, wie in den ersten zwei Tagen nach der Impfung (Fig. 2, a.) dicht durchsetzt von Kernresten; diese erscheinen bezüglich ihrer Grösse in der obersten Schicht nicht kleiner als an Präparaten vom zweiten Tage: ein Beweis, dass nach Beginn der stärkeren Saftströmung eine weitere allmälige Auflösung derselben nicht erfolgt ist. Die bedeutende Höhenausdehnung dieser Schichten (das gesunde Rete der nahen Nach-

barschaft ist im Ganzen 36—54 μ. hoch) beweist, dass eine starke Aufquellung derselben erfolgt ist (was die Betrachtung mit blossem Auge und der ganze Process der Entstehung eines Bläschens ja schon erkennen lässt); es handelt sich, im Gegensatz zu der benachbarten Reizungszone, selbstverständlich nicht um einen activen Vorgang (denn die Zellreste sind keine activen Individuen mehr), sondern um eine passive Quellung: ein Theil des zugeführten Saftstromes wird von den Protoplasmaresten festgehalten.

Der chemisch-physiologische Zustand des Gewebes dieser obersten Schicht ist durch die angegebene Färbung als ein Mittelstadium des Verhornungsgrades zwischen Stratum lucidum und Stratum corneum charakterisirt. Im mikroskopischen Schnitt erscheint die oberste Schicht als eine Spindel, deren verhältnissmässig dicke Mitte dem Centrum des Impfherdes entspricht und deren rasch sich verjüngende Seitentheile sich nach rechts und links bis zum normalen Stratum corneum der Reizungszone erstrecken. Unter ihr erscheint schmaler, aber sonst in gleicher Form die zweite Schicht, welche nach rechts und links in das Stratum lucidum ausläuft; die Kernreste, welche sie enthält, sind etwas kleiner als die der obersten Schicht, nach meiner Meinung eine Folge der starken, auflösenden Saftströmung.

Erhalten sind in beiden Schichten die Contouren der Haarbälge: die Zellen der äusseren Wurzelscheide sind nicht mehr zu erkennen, eine nach innen von der äusseren Würzelscheide gelegene Schicht ist jedoch noch unversehrt; diese Schicht besteht aus zwei sehr dünnen Blättern, die zwischen sich einen Canal enthalten: in diesem Canal erfolgt die Abfuhr von Zerfallsproducten und Mikrokokken aus dem Impfherd nach den tiefer gelegenen Lymphbahnen der Cutis (Fig. 8, f., Fig. 13, d.).

Die Menge und Vertheilung der Mikrokokken in diesem Entwicklungsstadium des Processes wird weiterhin (p. 66) im Zusammenhange besprochen werden.

Bezüglich der Entstehung des Bläschens übergehe ich die Veränderungen innerhalb der Impfzone: diese sind an der Variola des Menschen und des Schafes von anderen Autoren ausreichend geschildert.

Hingegen gestatte ich mir eine Bemerkung bezüglich derjenigen Zellen der Reizungszone, welche dicht am Rande des Bläschens sich befinden.

Sobald im Verlauf der (exsudativen) Entzündung zwischen der Zufuhr des Saftstromes und der Ableitung desselben ein solches Missverhältniss eintritt, dass dieses durch weitere vermehrte Aufnahme seitens der Zelle nicht mehr ausgeglichen werden kann, muss in den ableitenden Canälen, unmittelbar über dem Hinderniss die erste passive Erweiterung eintreten. Diese erste Erweiterung erscheint innerhalb des Rete als ein Spalt zwischen den aneinander grenzenden Aussenflächen der Zellen (Fig. 9, a.).

Es fragt sich zunächst, ob diese Spalten in der That auf Stauung zurückgeführt werden dürfen:

Die vergleichende Beobachtung verschiedener Stadien des Processes zeigt, dass bei Beginn der Reizung der Durchmesser der Retezellen wächst; Kern und Protoplasma, beide vergrössern sich; allein innerhalb der einzelnen Regionen des Protoplasma ist die entstandene Schwellung keine gleichmässige: der äussere Umfang der Zelle nimmt wegen seiner härteren Consistenz und der Stachelbildung weniger Theil daran, er wird durch die stärkere Schwellung in seiner nächsten Nähe vielleicht passiv ausgedehnt; diese Quellungsdifferenz drückt sich im mikroskopischen Bilde dadurch aus, dass man die Zellgrenzen, selbst die Stacheln, deutlich sieht (bei einer normalen Cutis, die, ex vivo ausgeschnitten, in absoluten Alkohol gelegt wird, erkennt man hiervon Nichts). Gesetzt: die active Quellung des centraler gelegenen Theiles nähme weiter zu, so wäre a priori denkbar, dass an der Grenze zwischen quellenden und nicht quellenden Schichten ein Riss erfolgt, dass Flüssigkeit in diesen (vom Protoplasma aus) eintritt und ihn erweitert.

Allein diese ganze Annahme scheint nicht zulässig: Schwellungen von solcher Intensität, dass dadurch eine Laesio continui innerhalb einer Zelle einträte, sind nicht bekannt und aus folgenden Gründen nicht wahrscheinlich: — die geschwellten Zellen stehen ihrerseits unter dem immer noch starken Druck des gedehnten, elastischen Stratum corneum, sie üben daher gegen einander eine Pression, welche in dem beengten Raume das Klaffen

eines Risses (falls ein solcher entstanden sein sollte) verhindert — ferner sind die Contouren der Spalträume glatt und scharf.

Es bleibt sonach die zweite Annahme allein übrig: die Spalten sind durch Stauung entstanden; ich vermuthe: sie sind Erweiterungen präformirter Räume, welche mit den ersten Anfängen der Lymphgefässe zusammenhängen. Die genauere Beobachtung zeigt nämlich, dass der Spalt als ein Canal um einen grossen Theil der Zelle herumläuft, aber in seinen Windungen nicht an alle Nachbarzellen anstreift; die 5 bis 8 Zellen, welche man in der Regel um eine einzige Zelle des Rete herumliegend findet, sind also in der Weise mit einander verbunden, dass jeder einzelnen an dem grösseren Theile ihrer Peripherie ein dicht anliegendes Drainrohr zur Verfügung steht. Es erscheint demgemäss das Bild in der Regel so (Fig. 9.), dass das Protoplasma an einer Seite mit dem Protoplasma der Nachbarzelle unverändert verbunden ist, an den drei anderen Seiten hingegen von den Nachbarzellen durch den Canal geschieden. Es verdient bemerkt zu werden, dass es mir nicht gelang, an dieser Stelle des restirenden Zusammenhanges zwischen zwei Zellen eine Stachelzeichnung zu finden. Ich habe jedoch keine Erfahrung darüber, ob man an den Stachelzellen regelmässig oder häufig eine Region findet, die stachelfrei ist; oder ob im vorligenden Falle der starke Druck die (vorhandene) Stachelbildung verwischt hat.

An den Begrenzungswänden dieser Canäle gelang es mir nicht, irgend eine besondere Zeichnung aufzufinden.

In diesen Canälen findet man nun regelmässig rundlich-kantige Körper von 3—5 μ. Durchmesser, welche Kernfärbung annehmen; oft sind sie so zahlreich (Fig. 9c.), dass sie wie ein Kranz die Zellen umgeben*). Bezüglich der Herkunft dieser Körper bin ich geneigt, sie für Abkömmlinge der Kerne der Retezellen zu halten. Fig. 9b. zeigt einen Kern, wie man ihn in solchen Präparaten vielfach findet: die Kernfigur deutet eine Sonderung der

---

*) Die Körper liegen sämmtlich in dem gewundenen Hohlraum, nicht zum Theil (wie es nach der Zeichnung scheinen könnte) im Protoplasma; die Zeichnung ist absichtlich so gehalten, der Canal würde sonst in einer Ebene zu liegen scheinen.

Kernsubstanz in mehrere (hier sechs) Theile an, als wäre die ganze Kernmasse durch drei Schnitte in sechs fast gleiche Theile zerlegt. Innerhalb eines jeden (durch die gefärbten Punkte, Striche und Schattirungen als gesondert zu erkennenden) Theiles findet man wieder deutliche Einzelzeichnungen, welche nach Grösse und Form, sowie nach der eigenthümlichen Färbung völlig den Körpern gleichen, die sich in den Spalten finden.

Ausdrücklich will ich erwähnen, dass an allen diesen Zellen eine Lockerung der Verbindung zwischen Kern und Protoplasma nicht besteht.

Ich muss den Fachgenossen anheimstellen, ob sie meine Anschauung theilen werden, dass die hier geschilderten Spalten Erweiterungen präformirter Spalträume sind, welche mit den Lymphgefässen zusammenhängen oder vielleicht die Anfänge derselben darstellen; desgleichen der an der innersten Begrenzung des Haarbalges liegende Gang (Fig. 8f., 13d.). Die letzten Autoren, welche über die Lymphgefässe der Haut geschrieben haben, bestreiten, ebenso wie früher Langer und Young, die Existenz derselben an diesen Orten*): „Pour nous résumer, ni les glandes, ni les conduits sudoripares, ni les follicules pileux, ni le muscles, ni les nerfs de la peau ne possèdent des lymphatiques spéciaux; c'est à dire qu'il n'existe point à leur intérieur de fins lymphatiques qui leur soient propres et qui les mettent en relation avec les lymphatiques plus volumineux.“ **)

Ich bemerke nochmals: die von mir geschilderten Zellen liegen nicht im Bereiche des Bläschens, sondern dicht nach aussen von demselben. Im Bereiche des Bläschens sind die Veränderungen intensiver, doch scheint der Vorgang der ersten Entstehung völlig derselbe zu sein; wenigstens findet man einzelne Zellen mit geblähten Kernen, die Rindfleisch***) sehr bezeich-

---

*) G. et F. E. Hoggan, Etude sur les lymphatiques de la peau. Journ. de l'anat. et de la phys. 1879. p. 63.

**) Die hierher gehörigen eingehenden Untersuchungen von Arnold und Thoma haben bisher die Berücksichtigung nicht gefunden, welche sie in so hohem Maasse verdienen.

***) „Der Kern zerfällt durch wiederholte Querfurchung in eine Gruppe von kleinen rundlichen Körpern, welche vorläufig noch zusammenhaltend ein Klümpchen bilden, welches frei in der immer reichlicher werdenden lymphatischen Ansammlung schwimmt“. (Pathol. Gewebelehre. 1875. p. 249).

nend schildert, doch sind die Spalträume so sehr erweitert, dass sich über das ursprüngliche Verhältniss derselben zu dem normalen Bau der Zelle Nichts aussagen lässt.

Sticht man ein Bläschen in diesem Zustande an, so tröpfelt zunächst diejenige Flüssigkeit aus, welche im speciellen Impfraum vorhanden ist (Fig. 1a.); nach Kurzem folgt beigemischt Flüssigkeit, welche in der Reizungszone (Fig 1g., h.) enthalten ist. Im Impfraum selbst finden sich um diese Zeit stets freie Mikrokokken, welche von den vorhandenen grossen Haufen (cfr. den Abschnitt „die Mikrokokken“) abgelöst werden; der nachfolgende Strom aus der Reizungs-Zone bröckelt von diesen Ansammlungen immer neue Einzelindividuen ab.

Versuche, durch periphere Stiche aus der Reizungszone mikrokokkenfreies Impfmaterial zu gewinnen (und damit zu experimentiren) habe ich bald aufgegeben; ob sie bei Ausdauer und Sorgfalt aussichtslos wären, gestatte ich mir nicht zu entscheiden.

Es ist eine höchst interessante Thatsache, dass die Zone der trüben Schwellung um diese Zeit ihr vorher so charakteristisches Gepräge verloren hat. Dort, wo man sie suchen darf, nach aussen von der (unverändert erscheinenden) Impfzone, findet man vollständige Retezellen und verstümmelte Reste derselben, Rundzellen und Stücke derselben, regellos durch einander gemischt, wie dies Stadium des Processes es erwarten lässt — aber die früher so markirten Verhornungserscheinungen fehlen; entgegen unseren jetzigen Anschauungen ist die Möglichkeit nicht abzuweisen, dass die bis zu einem gewissen Grade vorgeschrittene Verhornung rückgängig gemacht oder verwischt werden kann: die Zellen können bei dem gesteigerten Saftstrom einen Theil ihres der Verhornung nahe stehenden Inhalts abgeben und dafür andere, sie frischer gestaltende Substanzen aus dem Saftstrom in ihr Protoplasma aufnehmen. Allein höchst wahrscheinlich verhalten sich die Zellen hierbei ganz passiv: denn ich habe die „Anfrischung“ nicht einen solchen Grad

erreichen sehen, dass etwa am nächsten Tage eine noch weiter gehende Restitution in dieser Region zu constatiren wäre; allein dieselbe ist auch nicht zu erwarten, weil um diese Zeit sich daselbst schon die ersten Anfänge der (secundären) Necrose bemerkbar machen (welche ich geneigt bin, hauptsächlich aus der Intensität der Entzündung zu erklären; andere Autoren bringen sie auf directe Rechnung der Infection).

Bis zu welchem Grade aber um diese Zeit die physikalische Auflockerung der Zone der trüben Schwellung gediehen ist, erhellt daraus, dass man daselbst das Stratum corneum, bei Untersuchung im polarisirten Licht, nicht wie am zweiten oder dritten Tage als breites hellglänzendes Band, sondern nur als schmalen Streifen oder als zarte Linie erkennt oder dass man oft selbst nach einer solchen vergebens sucht.

Dicht nach aussen von dieser Zone beginnen die vorhin geschilderten Zellen mit den Spalten resp. erweiterten Lymphräumen.

Es scheint geeignet, an dieser Stelle eines Zustandes der Retezellen zu erwähnen, der sich bei Impfung der Schafe mit Variola ovina am sechsten Tage einstellt. (Der sechste Tag der Schafimpfung entspricht etwa dem Ende des vierten Tages bei Impfung des Kalbes mit Vaccina; und soweit der äussere Verlauf ein Urtheil gestattet: dem fünften Tage der Vaccination beim Menschen).

Es handelt sich um den inneren Abschnitt der Reizungszone; das Rete zeigt eine sehr bedeutende Schwellung: man findet Zapfen von 450 μ. Tiefe in die Cutis vorgetrieben (das benachbarte normale Rete ist 80 bis 100 μ. hoch).

In den seitlichen Partien dieses Zapfens sind die Zellen theils annähernd normal, theils so verändert wie es p. 40 von dem Kalbe am Ende des ersten Tages angegeben ist (Kerne sehr dicht bei einander liegend — Kerne geschrumpft — Lückenbildung zwischen Kern und Protoplasma). Ungefähr der ganze mittlere Streifen des Zapfens erscheint ohne die deutliche Zeichnung der Kerne und der Zellgrenzen, die man in diesem Stadium der Pocke sonst regelmässig sieht; dafür findet sich eine grosse Anzahl

Körner scheinbar unregelmässig durch das Gewebe zerstreut; an den am meisten veränderten Zellen gelingt es nicht, die Bedeutung dieser Körner festzustellen; von den übrigen kann man dies leicht (Fig. 16.*) zeigt den ersten Anfang der Veränderung, bei welchem über die Deutung kein Zweifel entstehen kann):

Um den normal contourirten, normal grossen Kern (der auch normale Färbung zeigt) finden sich Punkte von 1 bis 3 μ. Grösse, welche Kernfärbung angenommen haben, bei mittlerer Vergrösserung (Hartnack 7 oder 8, Zeiss D oder F) gleichmässig rund und ungefähr von gleicher Grösse erscheinen und in der Regel in Form eines Halbkreises den Kern umgeben, etwa in der Mitte zwischen äusserer Begrenzung des Kernes und äusserer Begrenzung der Zelle (die Zellabgrenzung ist deutlich zu erkennen); wo die Halbkreiszeichnung aufhört, fehlen in dem einen Fall weitere Punkte, in dem anderen fehlen sie nicht, sondern scheinen zu einer besonderen, neuen kreisförmigen Figur angeordnet. Neben diesen Punkten finden sich fast immer andere (2, 3) gefärbte Elemente von doppelter oder dreifacher Grösse, theils gleichmässig kuglig, theils unregelmässig gestaltet; zuweilen liegt das eine derselben an einem Pol des Kernes und noch ganz von ihm eingeschlossen, während die anderen in seiner Nähe, aber im Protoplasma sich befinden. Die Zahl der kleinen Punkte innerhalb einer Zelle beträgt 4 bis 20.

An anderen Zellen, an welchen der Kern nicht mehr scharf umschrieben ist, habe ich auch eine Anordnung der Punkte zu einer bestimmten, kreisähnlichen Form nicht erkennen können; sie liegen anscheinend regellos; ihre Anzahl ist vermehrt, man zählt 40 und mehr.

Man kann diese Punkte in dreifacher Weise deuten:

1. Sie sind Zerfallsproducte von Kernen eingewanderter Rundzellen. Die Zahl der Rundzellen, welche um diese Zeit im bindegewebigen Theil der Cutis sich vorfinden, ist sehr bedeutend. Diejenigen Zertheilungsproducte der Rundzellenkerne, welche man im bindegewebigen Theile der Cutis trifft, sind die bekannten halbovalen, in Hufeisen- oder Scheibenform angeordneten Figuren. Einen Zerfall in punktförmige Bruchstücke habe ich im bindege-

*) Fig. 16. u. 17. rühren von einem Präparat her, welches Herr Prof. Klein in London mir freundlichst überschickt hat.

webigen Theile der Cutis nicht gesehen; man müsste deshalb annehmen, dass im Rete ein weiterer Zerfall eintritt; eine solche Annahme ist gestattet: der Stoffwechsel mit seinen, den Zerfall anregenden Producten ist im Rete ungleich grösser als im Bindegewebe und vollends hier in einem Rete, welches in so hohem Grade der Reizung sich befindet.

2. Die Zellen sind, wie das colossale Wachsen des Zapfens beweist, in sehr rascher Vermehrung begriffen: die fraglichen Punkte können Zerfallsproducte eines Kernes unmittelbar nach seiner Theilung sein.

Hiergegen spricht die Unversehrtheit des in der Zelle vorhandenen Kernes. Stellen wir uns einen Kern (nach den am meisten verbreiteten Anschauungen) in Theilung begriffen vor, so ist schwer zu denken, dass unter dem Einfluss irgend einer Schädlichkeit innerhalb einer Zelle die eine Hälfte zu vollständig normaler Form sich bildet, während die andere zerstiebt.

3. Die Punkte sind neu gebildete Kernsubstanz, welche im Protoplasma entstanden ist.

Die Vermuthung, welche vor 20 Jahren von so vielen Beobachtern gehegt wurde: über die Entstehung von kernähnlicher Substanz im Protoplasma, ist mir nicht bei diesen Präparaten zuerst wieder gekommen, sondern bei Betrachtung der Zerfallsproducte der Impfzone (p. 10, Fig. 2a. etc.). Diese bilden sich früh, sie erfüllen einen grossen Theil des Raumes; dem Anschein nach nehmen sie weit mehr Raum ein, als die Summe aller normalen Kerne daselbst betragen würde; es ist schwer, anzunehmen, dass die Kerne bei dem Einfluss der Infection die Fähigkeit behalten sollten, neue Substanz zu bilden. Es schien möglich, dass vielmehr das Protoplasma unter dem Einfluss der Infection eine chemische Umgestaltung erfuhr, die dasselbe der Kernsubstanz nahe brachte. Die pflanzen-physiologischen Untersuchungen der letzten Jahre über das Verhältniss zwischen Kern und Protoplasma lassen eine solche Anschauung wenigstens möglich erscheinen.

In letzter Zeit ist von Arndt*) eine viel weiter gehende Anschauung bezüglich der rothen Blutkörperchen ausgesprochen worden.

---

*) Virchow's Archiv Bd. 78. u. 83.

Allein wenn auch das Protoplasma so geartet ist, dass es sich theilweise zu kernbildender Substanz differenziren kann, so lehrt doch die alltägliche Erfahrung, dass man in den allermeisten Fällen solche Bilder von punktförmiger Kernsubstanz im Protoplasma nicht findet (wie man ja auch in den Blutkörperchen des Menschen in den allermeisten Fällen keine Kerne findet).

Es fragt sich mithin, was unter der angenommenen Voraussetzung jene Bilder bedeuten:

Bezüglich der Cutis der Warmblüter darf an der geläufigen Annahme festgehalten werden: die Bildung neuer Retezellen erfolgt durch Theilung der alten; die Theilung selbst vollzieht sich nach dem Schema, welches die Untersuchungen an Kaltblütern in den letzten Jahren genauer ergeben haben; in diesem Sinne deute ich auch die fädigen Kernfiguren (Fig. 11a) p. 39. (Arndt hält Fäden in den Kernen von Blutzellen für thatsächlich nicht vorhanden, sondern nur für optische Täuschung; bezüglich der Retezellen halte ich an der wirklichen Existenz der Fäden fest.)

So lange die Retezellen unter normalen Verhältnissen stehen, weichen sie von diesem (gewohnten) Schema ihrer Theilung nicht ab.

Allein unter pathologischen Verhältnissen scheinen sie es zu thun; und die Kernbildung im Protoplasma resp. aus demselben scheint einem intensiveren Grade pathologischer Reizung zu entsprechen:

Deductionen a priori und manche gelungene Uebertragungen haben den Gedanken nahe gelegt, dass das Pockengift für Schaf, Menschen und Rind ein und dasselbe gewesen ist; die jetzt vorhandenen Verschiedenheiten innerhalb der drei Thiergruppen sind grossentheils oder ausschliesslich durch die anatomisch-physiologischen Verschiedenheiten der Träger bedingt. Die starkes Haar erzeugende Cutis des Rindes, die grösstentheils Wollhaar bildende Cutis des Menschen, die Wolle erzeugende Cutis des Schafes bedingen eine aufsteigende Scala der Gefährlichkeit der ganzen Krankheit. Zunächst lokal: die Retewucherungen nach der Variolation des Schafes haben eine sehr grosse Ausdehnung im Verhältniss zu denen des Kalbes nach der Vaccination; nach meiner ungefähren Berechnung sind in einer einzelnen Pocke die Retewucherungen des Schafes in ihrem kubischen Inhalt über 50 Mal so gross, als die

des Kalbes. Diesem Verhältniss entsprechen auch die krankhaften Veränderungen der Einzelzellen: und die Scala, welche ich mir in dieser Beziehung abstrahirt habe, lautet in aufsteigender Intensität:

Nahes Aneinanderliegen der Kerne mit schmalem Protoplasmasaum (hierzu rechne ich auch die postmortale Lückenbildung zwischen Kern und Protoplasma) Fig. 2. und 3. —

Schrumpfung der Kerne und Kernbildung im Protoplasma, Fig. 16. —

Zerfall der Kerne, Fig. 2a., 8c. —

Faserstoffbildung in den Zellen und „Diphtheritis“ in denselben.

Diese Scala wird Vielen irrthümlich und überdiess als eine Zusammenstellung von gar nicht zusammen gehörenden Zuständen erscheinen: ich glaube indess, sie aufrecht erhalten zu können.

Man findet nun beim Kalbe im Verlaufe des Processes zwar die ganze Scala vertreten, aber die Kernbildung im Protoplasma und die „Diphtheritis“ der Zellen immer nur selten und in kleiner Ausdehnung, beim Schafe hingegen während verhältnissmässig länger dauernder Perioden und in grösserer Ausdehnung.

Hier, wo es sich zunächst um die Erscheinungen innerhalb der Zone der Reizung handelt, ist es von Interesse an die verschiedenartige Auffassung der „Reizung“ zu erinnern:. vor einem Menschenalter unterschied man in dieser Beziehung (wie auch in der Materia medica) zwischen Action des schädlichen Einflusses (resp. des Medikamentes) und Reaction des getroffenen Organismus; allmälig fiel diese Scheidung fort; nach der Entwicklung der Naturwissenschaften innerhalb der letzten 20 Jahre scheint es, wenigstens nach meiner Meinung, gestattet, an die frühere Anschauung wieder anzuknüpfen. Nach meiner Meinung liegt jener Scheidung die ganz richtige Beobachtung von der verschiedenartigen Intensität der Action der Organe zu Grunde, die Gefahr des Irrthums entsteht nur durch die Schwierigkeit: die Grenze, also den Anfangspunkt der Action zu bestimmen; denn die Action beginnt früher als wir sie wahrnehmen. Ein zweiter Gesichtspunkt, der hierbei von uns immer mit berücksichtigt wird und der sich nicht vollständig mit jenem deckt, ist der Hinblick auf die Endwirkung der Reaction:

ob sie ein Schutz ist oder nicht; nach dieser Richtung besonders macht sich der Einfluss der Darwin'schen Arbeiten geltend. Man hilft sich in der Regel mit den Worten (die auch ich wiederholt in dieser Arbeit brauche): „vom klinischen Standpunkte aus"; diese Worte sollen die thatsächlich bestehende Zwiespältigkeit unserer Anschauungen nicht verhüllen, sie sollen uns nur entschuldigen, wenn wir nicht bei jeder einschlagenden Detailfrage auf diese Zwiespältigkeit des Weiteren eingehen.

Also vom „klinischen Standpunkte" aus habe ich allerdings die Ansicht, dass die Reizung in der Reizungszone eine wirkliche Reaction im alten Sinn, d. h. ein Schutz ist; die Ausdehnung und die Qualität dieser Reizung steht nach meiner Meinung im geraden Verhältniss zu der Gefährlichkeit der Krankheitsursache (selbstverständlich stets: für dieses specielle Individuum, resp. dieses specielle Organ). Und es spricht natürlich auch nicht gegen diese Anschauung, dass die „Schutzveränderung" der Zelle sehr häufig zu ihrer eigenen Vernichtung führt; denn während derselben gewinnen die Nachbarzellen günstige Bedingungen für eine Regeneration. Der Organismus trägt natürlich nicht einen selbstbewussten Spiritus rector in sich, aber seine Actionen verlaufen doch meist so, als ob er einen solchen enthielte.

Demgemäss ist die grosse Anzahl der Zellen mit den, Kernfärbung annehmenden, Punkten im Protoplasma an dem inneren Abschnitt der Reizungszone des Schafes nach meiner Ansicht ein Ausdruck der Intensität des gefährlichen Nachbarprocesses: das Kalb kann sich mit dem ersten Stadium der Scala begnügen (rasche Theilung der Zellen, bei welcher für die einzelne Zelle nicht viel Protoplasma übrig bleibt); das Schaf desgleichen im äusseren, weniger gefährdeten Abschnitt der Reizungszone; hingegen im inneren kommt es zu diesem, immer noch regelmässigen, Modus nicht mehr, sondern zur Bildung von Kernsubstanz, wo immer dies möglich ist, also auch im Protoplasma.

Bei der Variola humana zeichnet Weigert (Beitr. zur Lehre von den Pocken, Heft 1, Taf. 2, Fig. 8c.) eine Zelle, in welcher neben einem normalen Kern ein Kernpunkt an der inneren Hälfte des Protoplasmas sich befindet; Weigert war damals geneigt, ihn als eine Sprossung des Kernes aufzufassen (es handelte sich um

Zellen, deren innere Protoplasmatheile wegen ihrer gleichmässigen Quellung im mikroskopischen Bilde als scheinbare Lücken erschienen); ich deute diesen Kernpunkt als frei aus dem Protoplasma entstanden.

An derselben Stelle der Schafpocke und auch um dieselbe Zeit findet sich eine zweite Art von Zellen, über welche ich kurz Folgendes anführen will (Fig. 17.):

Die Zelle ist rund, hat 35 bis 40 μ. Durchmesser, ihre äussere Abgrenzung ist ziemlich deutlich, ohne Zähnelung. Sie enthält gewöhnlich zwei ovale Kerne*), ausserdem im Protoplasma einzelne wenige (2, 3) Kernpunkte. Der innere, dem Kern zugewendete Theil des Protoplasmas zeigt eine annähernd concentrische Streifung, als hätten sich dort schalenartige concentrische Schichten gebildet, welche jedoch meist nicht den ganzen Kern umgeben, sondern immer nur einen grösseren Abschnitt desselben.

Es interessirt bei diesen Zellen das Verhalten des Rete: bei einfacher Entzündung, infectiöser Entzündung und bösartiger Tumorenbildung. Bei der Schilderung dieser letzteren berichten verschiedene Autoren über ähnliche Erscheinungen; bei der Variola giebt Klein**) diese Formen an; er bildet sie in seinen vortrefflichen Zeichnungen fast sämmtlich nahe der Verhornungsgrenze ab, an der Stelle, welche er als mittleres Stratum lucidum bezeichnet (nach der Auffassung, die ich aus meinen Präparaten erhalten habe: das von dem normalen gesunden Rande her, unter das abgestorbene geschobene neue Rete, dessen obere Grenze in dem einen Fall verhornt, in dem andern Fall von einer neuen Infection ergriffen wird). An diesen Stellen habe ich sie nur selten gesehen***) und ich halte für möglich. dass die Differenz mit der Art der Infectionsmethode zusammenhängt: Klein kam es darauf an, bei der Inficirung möglichst den Typus der ächten Variola nachzuahmen,

---

*) Die Zelle Fig. 17. enthielt 2 Kerne von gleicher Grösse; sie lagen in verschiedenen Ebenen, deckten sich aber zum Theil im Bilde; der zweite Kern ist daher nicht mitgezeichnet worden.

**) Philosoph. Transactions 1875. Plate 29, 30 und 32. Fig. 4, 6, 15, 16.

***) Unter den von Klein mir überschickten Präparaten befanden sich

er injicirte deshalb das Gift mit einer Pravaz-Spritze in die tieferen Schichten der Cutis; ich wollte den Modus der Vaccination festhalten. Nach einigen Worten des Textes scheint Klein geneigt, diese Zellen mit dem Verhornungsprocess in Beziehung zu setzen. Es kann dies sein; es kann aber auch wie angegeben die Neuinfection, welche von oben in die jungen Zellen eindringt, mitwirken.

Der achte Tag nach der Impfung.

Der achte Tag nach der Impfung des Kalbes entspricht ungefähr dem zwölften beim Schaf und soweit der äussere Befund und Verlauf zu urtheilen gestattet: dem zehnten beim Menschen.

Es ist um diese Zeit in der Regel eine Verschorfung der Impfpustel eingetreten (secundäre Necrose). Ein mikroskopischer Schnitt durch das Centrum der Pocke zeigt Folgendes:

Die obersten 150 bis 300 μ. sind so vollständig zerstört, dass sie keine Spur von Kernfarbstoff annehmen und keine anderen Contouren zeigen als die innere Begrenzungslinie der Haarbälge. Das Gewebe hat an vielen oder den meisten Stellen die gelbe Farbe necrotischer Theile.

Die nach abwärts dann folgenden 300 bis 700 μ. lassen von den ursprünglich daselbst gelegenen Zellcontouren (der äusseren Wurzelscheide der Haare, der Capillargefässe, der Bindegewebskörper, der Rundzellen) in der oberen Hälfte nur vereinzelte Bruchstücke erkennen; diese, Kernfärbung annehmenden Bruchstücke nehmen an Zahl nach unten hin immer mehr zu und in dem untersten Theil dieses Abschnitts sieht man die Zellen der Talgdrüsen und viele Rundzellen in ihren Contouren unverändert.

Die gelbe necrotische Färbung zeigt sich stellenweise auch in

---

zwei aus dieser Epoche; bei ihnen liegen diese Zellen in denen des Zapfens. Bei der ausserordentlich grossen Sorgfalt Klein's ist anzunehmen, dass er seinen Zeichnungen dasjenige Bild zu Grunde legte, welches ihm am häufigsten begegnet war.

dieser Region und dann stets rings um die Haare, nicht dicht neben denselben, sondern in einer Entfernung, die nach den Maassen der gesunden Theile etwa der Peripherie des Balges entsprechen würde. Nimmt man an, dass aus den necrotischen Herden der oberen Schichten sich die, Necrose erzeugenden Flüssigkeiten, zunächst durch die Lymphgefässe in die tiefen Schichten hinziehen, so gehen, wie angegeben (p. 70), die Lymphgefässe im Rete (und dicht unter demselben) sehr nahe am Haar hin; nach dem Bau des tieferen Abschnittes des Haarbalges müssen die Lymphgefässe sich nach aussen wenden, da sie am Grunde des Balges wegen der Einstülpung der Papille nicht durchpassiren können; an welcher Stelle dieses Umbiegen von Innen nach Aussen erfolgt, habe ich nicht feststellen können.

Necrotische Färbung findet man um diese Zeit bis 400 μ. unter der oberen Grenze der Cutis; in den nächsten Tagen geht sie noch tiefer hinab.

Der obere Rand der necrotischen Partie ist mit Mikrokokken erfüllt (Fig. 6.). Sie liegen in der Regel als scharf umschriebene länglich-ovale Ballen, 3 bis 4 Ballen über einander, längs der ganzen oberen Grenze des Schnittes; die Serienschnitte zeigen, dass diese Mikrokokkenanhäufung ungefähr so weit sich ausdehnt, wie die Borke des eingetrockneten Bläschens reicht. Zuweilen wird die Reihenfolge der Ballen durch eine Allee oder eine schwarmartige Ausbreitung der Mikrokokken unterbrochen.

Nach meiner Meinung entwickeln sich die Mikrokokken dort, wo der Saftstrom in Folge der Necrose vollständig aufgehört hat, in der scharf umschriebenen Ballenform innerhalb der Kernräume der (verhornten) Retezellen (cfr. p. 15); dafür spricht auch die Grösse dieser Ballen und ihre Uebereinander-Lagerung zu je 3 oder 4; wo die Saftströmung, wenn auch noch so schwach, fortbesteht (z. B. in der Nähe des Gesunden) werden die einzelnen Körnchen von einander getrennt, denn die Zooglöa haftet nur sehr locker.

Die Färbung der Mikrokokken (bei der angewendeten Methode, p. 3) ist violett.

Sehr häufig findet man neben den Mikrokokkenballen scharf umschriebene runde oder ovale, gleichfalls violett gefärbte,

Figuren, bei denen es nicht gelingt, eine Körnung aufzufinden. Die Zweifel über die Deutung dieses Befundes erwähne ich p. 76.

Die Mikrokokken werden etwa vom dritten Tage an (wie schon wiederholt angegeben) in dic Lymphgefässe geführt; am vierten und fünften Tage ist es nicht schwer, sie daselbst zu finden (Fig. 8f,, 13d.). So wie beim Vorschreiten des Processes durch die Necrose der Lymphstrom zum Stehen kommt, entwickeln sich die Kokken daselbst zu grösseren Mengen, jedoch niemals in solchen Anhäufungen wie an der oberen Grenze des Schorfes. Die tiefste Stelle, an der ich sie um diese Zeit gefunden, lag 300 μ. unter der Oberfläche: es war ein etwas gewundener Canal von 14 μ. Breite und 52 μ. Länge, der vollständig mit violetten Mikrokokken erfüllt war; ich bin ausser Stande, zu sagen, ob es ein Lymphgefäss oder eine Blutcapillarschlinge war.

In den Präparaten dieses Entwicklungsabschnittes der Pocke findet man ab und zu Gebilde, die ich nicht zu deuten weiss, die ich aber wenigstens kurz erwähnen will. Es sind kugelförmige Formen von 8 bis 9 μ. Durchmesser, welche in ihrem Innern 6 bis 10 lichte Punkte zeigen: bei andauernder Untersuchung gewinnt man den Eindruck, dass der Körper innen von lauter kleinen Kugeln erfüllt ist, deren central gelegener Theil wegen der abweichenden Brechungsverhältnisse seines Inhaltes hell erscheint. Die Hülle des ganzen Gebildes und die Hüllen der eingeschlossenen kleinen Kugeln sind blau gefärbt (Kernfärbung.

Diese Formen habe ich nur innerhalb der necrotischen Partien gefunden; zuweilen in der Mitte eines Haardurchschnittes. Fig. 8c. zeigt ein solches Gebilde an einer solchen Stelle. Dieser Fundort legt die Vermuthung nahe, dass das Gebilde erst nach Anfertigung des Schnittes an diese Stelle gelangt ist. Erfahrene Botaniker und pathologische Anatomen hatten auf meine Bitte die Freundlichkeit, die Präparate zu betrachten: sie konnten jcdoch keine Vermuthung darüber gewinnen, ob diese Gebilde vom thierischen Körper abstammten, ob sie mit den Mikrokokokken zusammenhingen, ob sie Verunreinigungen wären und wenn dies Letztere: welcher Herkunft?

Nach aussen von dem necrotischen Schorf findet sich cin ring-

förmiger Streifen der Cutis im Zustande der trüben Schwellung. Die Breite dieser Schicht beträgt 500 bis 1000 μ.; die einzelnen Zellen derselben sind vergrössert, ihre äussere Umgrenzung ist scharf abgesetzt, ihre Kerne sind (bei Betrachtung mit Immersionslinsen) deutlich erkennbar.

Es ist (p. 48) angegeben worden, dass am fünften Tage nach der Impfung die früher (am 2. und 3. Tage) deutlich als trübe Schwellung charakterisirte Zone durch die starke Fluxion dieses Charakters entkleidet worden ist. Diese Zone ist am 8. Tage in das Bereich des necrotischen Gebietes gezogen: die hier angeführte trübe Schwellung ist neueren Datums; sie findet sich (erheblich weiter nach aussen gerückt) an der äusseren Grenze des Bläschens, entsprechend dem inneren Rande des rothen Entzündungshofes. Die Zellen entsprechen dem Bilde der Fig. 4.

Bezüglich des Modus ihrer Entstehung ist es nicht angängig (wie am zweiten Tage) auf eine Unterbrechung des Blutstromes zu recurriren: die Fluxion ist vielmehr eine sehr intensive. Man müsste dann annehmen, dass entweder Säfte aus der necrotischen Impfzone, dem Saftstrom von der Reizungszone entgegen, per contiguum die Zellen der Nachbarschaft direct tödten oder die Lymphgefässe dieser benachbarten Zellen zur Verödung bringen. Aber gesehen habe ich diese Gefässverödungen nicht.

Nach aussen von der Zone der trüben Schwellung findet sich die Zone der Reizung; sie hat um diese Zeit eine Breite von 1000 bis 1300 μ., und nimmt in den nächsten Tagen noch etwas zu.

Die Zellen derselben haben die p. 39 und 40, Fig. 2. und 3. angegebene Beschaffenheit.

Unter der ganzen Breite der drei Zonen liegen Rundzellen in dichten Zügen; nach aussen hin schwinden sie schnell. Im Gegensatz zu Variola ovina, bei welchen man Rundzellenanhäufungen in viel beträchtlicherer Ausdehnung findet.

In der dieser Epoche entsprechenden Entwicklung der Va-

riola ovina (am 12. Tage) findet man im Unterhautbindegewebe der Schafe unter den Pocken (wie ich vermuthe) Lymphräume mit gelben necrotischen Massen (von feinkörnigem oder gleichmässigem Aussehen) erfüllt; streckenweise werden die gelben Streifen von dicht gedrängt liegenden, blau gefärbten Mikrokokken unterbrochen; zuweilen findet man dicht über einander zwei verschiedene Streifen: den einen aus lauter Mikrokokken bestehend, den anderen gelb necrotisch ohne eine Spur von Mikrokokken.

Mit Rücksicht darauf, dass von anderen Beobachtern vielfach vergebens nach Mikrokokken bei Variola ovina gesucht worden ist, gestatte ich mir nochmals zu bemerken: sie befinden sich in diesem Stadium in der tiefsten Schicht des Unterhautbindegewebes und man thut gut daran, sich dessen beim Ausschneiden zu erinnern. Warum man im oberen Theil der Impfpocke oder natürlichen Pocke des Schafes so häufig vergebens nach Mikrokokken sucht ist p. 64 und 79 kurz erwähnt.

Bei der Vaccina des Kalbes habe ich im Unterhautbindegewebe keine Mikrokokkenanhäufung gefunden.

Kurze Darstellung des Gesammtverlaufs der ersten Impfung.

Die kleine Impfverletzung erzeugt eine vergiftete Wunde, welche dem äusseren Anschein nach innerhalb der ersten 48 Stunden verheilt.

Bei der mikroskopischen Untersuchung zeigen sich nach Ablauf der ersten 24 Stunden drei Zonen, die durch ein verschiedenes Aussehen der Kerne und durch eine verschiedene Empfänglichkeit des Protoplasmas für Farbstoffe deutlich sich sondern lassen. In der innersten Zone, dem eigentlichen Impfherd, sind fast alle Zellen in solchem Grade zerstört, dass von der Form derselben Nichts mehr zu erkennen ist, und dass die Kerne in schmale und kurze Bruchstücke zerfallen sind.

Diese Zerstörnng der Zellen und speciell der Kerne kommt zum kleinsten Theil auf Rechnung der Verletzung, zum grössten Theil auf Rechnung der Infection.

Der importirte Impfstoff enthält Substanzen, deren Zusammensetzung nicht bekannt ist, ferner Blutkörperchen, Rundzellen und Mikrokokken. Was im Impfbezirk aus den importirten Substanzen wird, ist durch die Untersuchung nicht ermittelt; es entsteht die Vermuthung, dass die Resorption derselben langsam erfolgt. Von den Mikrokokken ist festgestellt, dass sie innerhalb der ersten 48 Stunden sich ausserordentlich vermehren; die Vermehrung erfolgt besonders reichlich in denjenigen kleinen Abschnitten des Impfherdes, welche gegen den Saftstrom am meisten geschützt sind (unversehrte Kernhüllen). In der nächsten Nähe solcher an Mikrokokken reichen Stellen werden die vorhandenen Kernreste, die sonst (bei Anwendung von Kernfarbstoffen) sehr deutlich sich erkennen lassen, so vollständig zerstört oder umgewandelt, dass das Gewebe daselbst ganz gleichmässig structurlos erscheint und eine gelbliche Farbe zeigt (primäre Necrose).

Die dicht an die Impfzone angrenzende Zone der trüben Schwellung zeigt das Protoplasma der Zelle verdichtet (annähernd dem Verhalten der Zellen im bereits verhornten Zustande); die Kerne gleichfalls so verdichtet, dass einzelne Fasern einer Kernfigur oder einzelne Kernpunkte in der Regel nicht mehr zu erkennen sind; das Gewebe des Kerns erscheint gleichmässig oder fast gleichmässig. Kern und Protoplasma zeigen in diesem veränderten Zustand ein fast gleichartiges Verhalten gegen Farbstoffe, so dass der Anschein entsteht, als ob die Kerne fehlten.

Die nach aussen an die Zone der trüben Schwellung anstossende Reizungszone zeigt (in der Reihenfolge von Innen nach Aussen) die Kerne nahe bei einander liegend, also nur mit einem sehr schmalen Protoplasmasaum umkleidet (dem Anschein nach: überhastete Zelltheilung bei ungenügend zufliessendem Nährmaterial) — die Kerne theilweise geschrumpft — der Zusammenhang zwischen Kern und Protoplasma gelockert — und schliesslich: schwache und nicht infectiöse Reizung (nämlich: Zahl der über einander liegenden Zellen etwas vermehrt, Aufnahmefähigkeit des Protoplasmas der Zellen für gewisse Farbstoffe etwas erhöht, die Verbindungsstellen der Zellen unter einander, wegen des geringeren Quellungsvermögens der „Zellwände" schärfer hervortretend und die ganze Einzelzelle etwas vergrössert; an dieser Vergrös-

serung nimmt auch der Kern Antheil; im Kern erkennt man bei vorsichtiger Färbung mit sehr schwachen Lösungen einzelne zarte Fasern).

In den ersten Stunden nach der Impfung erfolgt ebenso wie bei einer einfachen, nicht vergifteten Verletzung eine Vermehrung des Blut- resp. Saftstromes nach der Impfstelle hin. Eine Schicht von Rundzellen umgiebt den Untergrund der kleinen Verletzung. Zuweilen ist diese Anfangshyperämie so kräftig, dass sie durch den Impfherd hindurch das gesunde Rete durchbricht.

Im Verlauf des ersten Tages (in der Regel gegen Ende desselben) hört diese Hyperämie auf; es folgt alsdann eine starke Herabsetzung des Saftstromes.

Diese Herabsetzung ist Folge der Infection. Es ist unbekannt, welche Stoffe aus dem inficirenden Gemisch diese Herabsetzung bewirken und durch Vermittlung welcher Organe sie erfolgt. Es liegt nahe, dieselben unbekannten Wege und Organe hierfür in Anspruch zu nehmen, welche bei einem nicht infectiösen Eingriff von dem Orte desselben zu einer ihn umgebenden Entzündung führen.

Diese Herabsetzung dauert 1 bis 2 Tage; während dieser Zeit dehnt sich der Impfherd nicht weiter aus: es entwickelt sich jedoch in ihm eine grössere Anzahl von Mikrokokken.

Am Ende des dritten oder Anfang des vierten Tages tritt plötzlich ein Umschlag ein: auf die Herabsetzung des Saftstroms folgt eine Steigerung desselben. Die Ursachen dieses Umschlages sind unbekannt. Von jetzt an beginnt die Pocke räumlich zu wachsen: die Zonen des Impfbezirks und der trüben Schwellung werden grösstentheils passiv durch Saftaufnahme ausgedehnt, in der Reizungszone erweitern sich und vermehren sich die Zellen, der bindegewebige Theil der Cutis füllt sich allmälig mit Rundzellen (es entsteht eine Papel).

Ist erst einmal (durch den unbekannten Vorgang) die erste Umstimmung (bezüglich der Activität der dem Imfbezirk benachbarten Zellen und bezüglich der Intensität des Saftstroms) eingeleitet, so erscheint der weitere Vorgang verständlich: der lebhaft gewordene Saftstrom entführt aus dem Impfbezirk die giftigen Stoffe (Mikrokokken und Flüssigkeiten, Fig. 8 f.) und verdünnt die zurückbleibenden in solchem Grade oder ändert sie auch qualitativ so um, dass sie nicht mehr im Stande sind, die nächste Nachbarschaft

weiter zu inficiren (genau wie bei einem einfachen, nicht contagiösen Mückenstich).

Ob die nunmehr in dieser Nachbarschaft eintretende Veränderung (die „Entzündung") Folge der Einwirkung des verdünnten Giftes ist oder Folge der dem Thier immanenten Organisation, ob Folge beider und wo dann die Grenze zwischen „Action" und „Reaction" zu ziehen ist, bleibt unbekannt.

Der Grad dieser Entzündung ist stets ein erheblicher; er führt zur Insufficienz der Lymphgefässe (Entstehung von Bläschen und Pustel), später zur (secundären) Necrose des getroffenen Rete und Papillarkörpers und somit weiterhin zur Entstehung einer Narbe.

Schon von der Mitte des zweiten Tages an oder vom Anfang des dritten zeigt sich das ganze ergriffene Rete verhornt: die Verhornung schreitet weder bis zur Bildung eines dicht geschichteten Stratum corneum (was bei der erloschenen Activität der Zellen auch nicht zu erwarten) noch bis zur Bildung derjenigen chemischen Substanz, welche sich in den oberen Schichten des normalen Stratum corneum vorfindet; sie bleibt vielmehr auf derjenigen Stufe stehen, welche die Schollen der inneren Wurzelscheiden des Haarbalges zeigen, und welche man in der Norm zuweilen in einem schmalen Streifen zwischen Stratum lucidum und Stratum corneum findet. Es gelang nicht festzustellen, wie viel von dieser überhasteten Verhornung auf directe Einwirkung des Giftes zu rechnen ist und wie viel auf die Herabsetzung des Saftstromes; da im Impfbezirk des zweiten Tages in der nächsten Nähe der Mikrokokkenanhäufungen die Verhornung stets am meisten ausgesprochen war, nach aussen von den Mikrokokken rasch abnahm und sich noch innerhalb des Impfbezirkes selbst verlor, während jedoch die Abnahme des Saftstromes für den ganzen Impfbezirk gilt — ist eine directe Einwirkung des Giftes auf die Entstehung der überhasteten Verhornung zu vermuthen.

Der Moment, wo der vorher herabgesetzte Saftstrom von einer erhöhten Strömung abgelöst wird, macht sich mikroskopisch kenntlich durch Veränderung an Kern und Protoplasma der Reizungszone (Vergrösserung und erhöhte Aufnahmefähigkeit für gewisse Farbstoffe) durch Zunahme der Rundzellen im Papillartheil der Cutis, durch Veränderungen der Zone der trüben Schwellung und durch sehr erhebliche Verringerung der Anzahl der Mikro-

kokken in der specifischen Impfzone; man findet deshalb von diesem Zeitpunkt an grössere Mikrokokkenansammlungen nur an denjenigen Lokalitäten, welche dem Saftstrom wenig zugänglich sind (oberer Theil des Stratum corneum, erhaltene Kernhüllen).

Etwa einen Tag nach Beginn der Vermehrung des Saftstroms fängt die Allgemeinwirkung an (Temperatursteigerung).

Es ist unentschieden, ob die Temperaturerhöhung bedingt wird durch das Impfgift selbst (d. h. Mikrokokken und begleitende Flüssigkeit) — oder durch die Zerfallssubstanzen, welche unter dem Einfluss des Giftes aus den Retezellen abgespalten werden. Der Umstand, dass, bei vorsichtigem Import von Vaccinalymphe in etwas grösserer Menge in das subcutane Zellgewebe, Entwicklung von Vaccinapusteln und Temperaturerhöhung ausbleiben, macht es wahrscheinlich, dass das Fieber durch die Abspaltungsproducte der Retezellen erzeugt wird; doch muss zugestanden werden, dass die bisher nach dieser Richtung hin gemachten Versuche nach meiner Meinung immer noch mit zu kleinen Quantitäten des Impfstoffs unternommen worden sind, um diese Frage definitiv zu entscheiden.

Die Mikrokokken.

Keber*) hat die Mikrokokken in der Pockenlymphe aufgefunden: über die Bedeutung derselben versuchte er sich gleich Rechenschaft zu geben, indem er die Pockenlymphe durch Filtrirpapier hindurchsickern liess und mit Filtrat und Rückstand experimentirte; der mikrokokkenreiche Rückstand erzeugte beim Weiterimpfen Pusteln, das mikrokokkenfreie Filtrat nicht. Das Filter hält jedoch nicht allein die Mikrokokken, sondern auch flüssige Bestandtheile und Zellreste zurück; diese, in den letzten Jahren vielfach und mit verschiedenen Modificirungen angewendete, Methode bringt daher bezüglich der angeregten Frage keine Entscheidung, wie namentlich durch die vorsichtigen und umfassenden Untersuchungen von Max Wolff festgestellt worden ist.

Das Wenige, was wir von der Entwicklung dieser Spaltpilze wissen, hat F. Cohn**) mitgetheilt. Als eine Eigenthümlichkeit des Mikrokokkus Vaccinae und Variolae hebt Klebs***) die fast regelmässige, viertheilige Anordnung desselben hervor.

Die grosse chemische Widerstandsfähigkeit der Mikrokokken (gegen Alkalien und Säuren) ist zuerst nicht für die Mikrokokkengruppe der Variola, sondern für eine andere Gruppe durch von Recklinghausen festgestellt worden, gilt aber auch für jene Gruppe.

Weigert†) hat die Mikrokokken im Gewebe (der Cutis und anderer Organe) der Variolaleichen aufgefunden und zugleich festgestellt, dass sie Kernfärbung annehmen.

E. Klein††) hat dasselbe für die Variola ovina nachgewiesen.

---

*) Virchow's Archiv Bd. 42. p. 112.

**) Virchow's Archiv Bd. 55. und Beiträge zur Biologie der Pflanzen.

***) Archiv für experimentelle Pathologie Bd. 10.

†) Pocken-Process. p. 72.

††) Philosophic. Transact. 1875. p. 220.

Untersucht man frisch entnommene Lymphe aus der Pocke eines Kalbes (vom fünften oder sechsten Tage nach der Impfung) so findet man von geformten Gebilden: Epithelien (die von der Wunde herrühren), weisse, zuweilen auch rothe Blutkörperchen und Mikrokokken. Andere, von zuverlässiger Seite (Bohn, Gruenhagen) angegebene Formen habe ich nicht gefunden, neige daher zu der Annahme, dass sie keine wesentlichen Bestandtheile sind. Die Zahl der weissen Blutkörperchen ist vor dem fünften Tage gering; dass sie in den folgenden Tagen zunimmt, ist bekannt.

Man sieht die Mikrokokken in der Lymphe fast immer vereinzelt; schon F. Cohn hat den Grund hierfür in dem Saftstrom des thierischen Körpers gefunden. Nie habe ich in frischer Lymphe einen Mikrokokkusballen gesehen.

Nie habe ich wirksame Lymphe frei von Mikrokokken gefunden.

Der Durchmesser des einzelnen Mikrokokkus beträgt ungefähr 1 μ.

Die Mikrokokken werden mithin mit der Lymphe importirt und ihre Anzahl wächst im Gewebe des Geimpften.

Die Vermehrung der Mikrokokken.

Die Vermehrungsgeschwindigkeit der Mikrokokken der Vaccina bleibt hinter derjenigen zurück, welche zuverlässige Beobachter bei anderen Arten von Mikrokokken an anderen Orten (Cornea)*) constatirt haben; die Verbreitungsart unterscheidet sich noch mehr durch den Mangel an Continuität, was sich durch die grosse Intensität des Saftstromes in der Cutis im Verhältniss zur Cornea erklärt.

Die Mikrokokken der Vaccina finden sich innerhalb der Cutis stets nur im eigentlichen Rete, in den Lymphgefässen und wahrscheinlich auch in den Blutgefässen. Es gelingt nicht, innerhalb der beiden letzteren grosse Massenansammlungen der Vaccinapilze aufzufinden, wie solche bei Variola humana und ovina von Weigert, Klein und mir angegeben worden sind. (Die Wucherungen der Mikrokokken innerhalb der gewundenen Canäle, p. 59, deute ich

*) Frisch, Fäulnissorganismen. 1875. p. 25, Fig. 5, 16.

als entstanden, nachdem das Gewebe daselbst necrotisirt war; übrigens sind auch diese Ansammlungen gering im Verhältniss zu denen, welche ich bei Variola ovina gefunden habe.) Von den Geweben des Menschen und des Schafes ist nur ein Theil für die Mikrokokken der Variola impressionabel und von den Geweben des Kalbes ein noch viel kleinerer Theil für die Mikrokokken der Vaccina, resp. (um nicht zu präjudiziren) für die Stoffe, welche sich mit den Mikrokokken vergesellschaftet finden.

Eine genauere Beobachtung der speciellen Orte, an welchen die Mikrokokken innerhalb der Cutis in grösserer Ansammlung vorkommen (als scharf umschriebene runde Ballen oder als unregelmässig umschriebene Haufen) hat mich zu dem Schluss geführt, dass ihre Ansammlung in dichter Menge (in welcher allein sie eine Gefährdung, zunächst für das betreffende Organ, bedingen können) wie bereits angeführt, nur an solchen Stellen möglich ist, an welchen sie verhältnissmässig Ruhe vor dem Saftstrom haben. Von einem ausgezeichneten Beobachter*) ist angenommen worden, dass die Vermehrung der Spaltpilze im bewegten Saftstrom der Warmblüter erfolgen könne; es lässt sich dies nicht bestreiten, aber, wie ich glaube, auch nicht beweisen: bei den reichlichsten Befunden von Mikrokokken im Blute wie in der Lymphe lässt sich darüber Nichts aussagen, ob sie daselbst entstanden oder dorthin importirt worden sind. Es ist sicher, dass der Saftstrom des Warmblüters schon bei sehr mässiger Intensität die zarten Verbindungen zwischen den einzelnen Mikrokokken der Vaccina löst: in den ersten Anfängen der Lymphgefässe der Cutis, in welchen man sich die Stärke des Saftstroms nicht sehr erheblich vorstellen kann, habe ich nie einen Ballen oder einen Haufen gefunden, stets nur einzelne Kokken (Fig. 8 f., 13 d.). Bei der Variola ovina fand ich massenhafte Ansammlungen von Kokken in den Saftcanälen erst zu einer Zeit als die Circulation in denselben aufgehört hatte. Anders gestaltet sich die Auffassung dann, wenn gemeint ist, dass die Spaltpilze, die in ein rothes oder weisses Blutkörperchen des strömenden Blutes eingedrungen sind, hier innerhalb dieses Körperchens durch die Bewegung im Blute nicht be-

*) v. Nägeli.

hindert werden: die Hülle eines Blutkörperchens isolirt ebenso wie die eines Retekernes.

Von gleicher Seite ist behauptet worden: die erste Ansiedlung der Spaltpilze erfolge in den Capillargefässen des Blutes; ich habe für diese Behauptung bei Variola vaccina einen Anhalt nicht gefunden.

Ich erwähne des Zusammenhanges wegen hier nochmals, dass sich bei Variola ovina im subcutanen Bindegewebe weithin gestreckt parallel der Oberfläche der Cutis verlaufende Räume finden, gleichmässig gelb (necrotisch), ohne Spur erkennbarer Gewebsformen, aber zum Theil auf grössere Strecken hin dicht mit (Kernfarbstoff aufnehmenden) Mikrokokken erfüllt; ich habe diese für Lymphräume gehalten, deren Inhalt durch die Beimischung aus den darüber liegenden Pocken, also secundär, zur Gerinnung und zum Stillstand gekommen; und es ist für das Verständniss des ganzen Vorganges nach meiner Meinung interessant, dass man bei ein und demselben Thier an der einen Pocke die Räume nur mit necrotischem Inhalt erfüllt findet, an der anderen Pocke theils mit necrotischem Inhalt theils mit Mikrokokken; zuweilen sieht man auch unter ein und derselben Pocke zwei Streifen über einander liegend, den einen gelb (necrotisch), ohne jede Körnung, den anderen nur von Mikrokokken gebildet, ohne jede Spur von erkennbarem necrotischen Gewebe.

Es darf wohl auch daran erinnert werden, dass Billroth*) frisehe Lymphe und frisches Blut als ein wenig-geeignetes Nährmaterial für Coccobacteria septica festgestellt hat. Entwickeln sich aber in Lymphräumen oder Capillaren die Mikrokokken zu dichteren Massen erst, naehdem die Circulation zum Stillstand gekommen ist, so spricht dies dafür, dass neben einer bestimmten chemischen Constitution der Umgebung aueh Ruhe derselben für die Entwicklung der Pilze von Bedeutung ist.

Dem entsprechend wechseln die Anhäufungsstellen der Mikrokokken der Vaccina mit der vorschreitenden Entwicklung der Pustel:

Am ersten Tage der Impfung findet man eine Wucherung derselben nur in einer gewissen Entfernung von der Verletzung, fast nie in der allernächsten Nähe derselben: die Keime, welche durch die

---

*) Coccobacteria septica. p. 70.

Impfung etwa auf die Wundränder selbst deponirt waren, sind durch den Saftstrom, der gerade über die Wundfläche am meisten ungehindert sich ergiesst, fortgespült worden. (Ich bemerke gleich hier: im Verlauf des zweiten Tages findet man die Mikrokokken oft dicht neben der Wunde (Fig. 12b.); nach meiner Meinung sind sie alsdann, aus den seitlichen und tieferen Regionen durch den Saftstrom dorthin geführt, zur Ansiedelung gekommen und entwickeln sich nunmehr reichlich auf dem abgestorbenen Gewebe, während der Saftstrom wie angegeben zur Zeit an Intensität erheblich verliert).

Es findet sich im Verlaufe des zweiten Tages eine reichlichere Entwicklung von Mikrokokken an folgenden Orten:

1. Innerhalb der zerstörten Retezellen (der Impfzone) zu Haufen; besonders reichlich sind dieselben an einer Stelle, an welcher zwei benachbarte Haarbälge vom Impfstich schräg getroffen sind; es liegt die Vermuthung nahe, dass die zuführenden Gefässe derselben durch den Stich oder seine Folgen zur Verödung gekommen sind und dass daher der zwischen ihnen befindliche Raum fast ganz circulationslos geworden ist.

2. Innerhalb annähernd unversehrter Zellkerne (der Impfzone) zu Ballen.

3. In einem Canal des Haarbalges, an der inneren Begrenzung desselben dicht unter der dem Haare zugewendeten Schicht; hier findet sich eine continuirliche, sehr dünne (1 bis 4) Mikrokokkenschicht; es gelang nicht, sie weiter als bis in die Gegend der Talgdrüsen zu verfolgen. Dass ich diesen Canal für einen Lymphgang halte, ist bereits erwähnt.

Innerhalb des Rete Malpighii und eine Strecke weiter im bindegewebigen Theile der Cutis ist die Begrenzungsschicht zwischen dem Canal und dem (nach Innen von demselben gelegenen) Haar so dünn, dass ich ausser Stande war, ihre Dicke zu messen. Es gelang mir nicht, bei normaler Cutis an dieser Stelle einen Canal zu finden; die Mikrokokken vertreten die Farbstoffkörnchen bei der Stichmethode (Fig. 8f., 13d.). Die Erscheinung findet sich so regelmässig, dass kein Zweifel entstehen kann: es handelt sich um einen praeformirten Weg.

Es ist dies derselbe Weg, auf welchem die verhältnissmässig grossen Pilze des Favus und Herpes tonsurans von der Oberfläche der Cutis aus in den Haarbalg vordringen; man weist ihnen ge-

wöhnlich den Weg unmittelbar auf dem Haare an; allein hier, zwischen Haar und „Oberhäutchen“ des Balges, herrscht stete, der Richtung der Eindringlinge entgegengesetzte Bewegung, theils dadurch, dass das Haar sich vom Grunde aus aufwärts schiebt, theils dadurch, dass die Talgdrüsen ihr Secret auf diesem Wege ergiessen. Die angegebene grosse Dünnheit der Begrenzungswand des Canals macht es begreiflich, dass derselbe leicht durchbrochen wird.*)

Vom Ende des dritten und Anfang des vierten Tages an, wo von der Reizungszone aus eine grössere Intensität des Saftstromes durch die Impfzone eingeleitet ist, erfolgt die weitere Ausbreitung der Mikrokokken innerhalb der Impfzone nur in sehr beschränktem Grade; vielfach bekommt man sogar den Eindruck der Abnahme ihrer Menge: der Saftstrom reisst von ihnen ab, was ihm irgend erreichbar und führt es nach den Lymphbahnen fort.

Macht man am vierten oder fünften Tage in der Nähe der Impfstelle einzelne seichte Einschnitte in die normale Haut, so

---

*) Ich erlaube mir hierbei daran zu erinnern, in welcher Weise die Thierversuche über die Aufnahme gewisser Stoffe durch die Cutis in der Regel angestellt werden: die Haare werden durch Schwefelarsen, Schwefelcalcium und Natriumhydrat fortgeätzt und wenn nicht sichtbare Entzündung eingetreten ist, gilt die Haut für eine normale.

Bei den oben angegebenen anatomischen Verhältnissen ist es begreiflich, dass die Aetzung, welche erfahrungsgemäss das Haar unterhalb der Oberfläche der Cutis trennt, in der Regel eine namhafte Anzahl von Lymphkanälen eröffnet. Von der Schnelligkeit, mit welcher die der Aetzung folgende und dann obturirend wirkende Schwellung eintritt, wird es abhängen, ob die in Oel, Wasser, Alkohol, Glycerin gelösten Medikamente die Lymphräume noch offen finden oder nicht; im ersten Fall müssen diese Spalten geradezu wie Trichter wirken, die man in das Gewebe eingesenkt hat.

Nach meiner Meinung erklären sich hieraus die Widersprüche der verschiedenen Versuchsergebnisse. Ich halte selbst einfaches Rasiren bei solchen Versuchen für bedenklich. Kommt man mit der Scheere nicht aus, so gestattet der Versuch keine reine Deutung.

Ich gestatte mir ferner auf die chirurgische Bedeutung dieses Lymphganges hinzuweisen: den Chirurgen ist bekannt, dass ein Finger, an welchem vor Kurzem ein Haar ausgerissen worden ist, beim Operiren leicht infectiöse Stoffe aufnimmt. Diese finden in dem Gang eine klaffende Eintrittspforte.

zeigt das hervorquellende Blutströpfchen eine so ausserordentliche Menge „tanzender Körperchen“ (bei Färbung eingetrockneter Tröpfchen erscheinen eben so viele Pünktchen, welche die Methylfarbe angenommen haben), dass die Annahme: es seien dies Mikrokokken aus dem Impfherd, sehr nahe gelegt ist, wenn auch diese Annahme (wegen der grossen Anzahl von Kernmolekülen aus zerfallenden weissen Blutkörperchen etc., die sich sehr oft im Blute finden) nicht exact zu erweisen ist.

Ich habe bedauerlicherweise versäumt, Blut aus benachbarten und entfernteren Venen zur Untersuchung zu entnehmen.

Am fünften Tage (dem der gewöhnlichen Abimpfung) findet man zunächst grosse Haufen dicht unter dem Stratum corneum, wo oft die einzelnen Lagen dieses Stratum, anscheinend durch die Entwicklung dieser Mikrokokken auseinander gedrängt sind, theilweise bis zur Entstehung eines weithin klaffenden Spaltes; man findet dann die beiden Ränder dieses Spaltes oft von einer zusammenhängenden Reihe von Mikrokokken umsäumt, an einzelnen Punkten dieser Mikrokokken-Allee finden sich Pilzhaufen von 30 μ. Durchmesser. Es finden sich ferner grössere Ansammlungen (bis 70 μ. unterhalb der oberen Grenze der Cutis) in einer Länge von 50 μ. und einer Höhe von 7 bis 18 μ., die Längsrichtung der Ansammlung parallel der Oberfläche der Haut. In den tieferen Regionen der Cutis gelingt es nicht mehr um diese Zeit (im Gegensatz zu den Befunden des zweiten Tages) grössere Ansammlungen zu finden: was sich daselbst bildet, wird fortgeführt oder ist in der Flüssigkeit des Impfbläschens vertheilt enthalten.

Am achten Tage, an welchem das Gewebe des Impfbezirks zum grössten Theil bereits der (secundären) Necrose anheim gefallen ist, ist die ganze obere Begrenzung dieses Bezirks mit Mikrokokken erfüllt, meist in Ballenform, aber auch in einzelnen Alleen oder in weiter ausgebreiteten Schwärmen. Die Mikrokokken-Ansammlungen finden sich auch in einer gewissen Tiefe (bis 300 μ. unter der Oberfläche) meist in der Umgebung der Haardurchschnitte; die necrotischen Färbungen reichen noch weiter in die Tiefe; die Mikrokokken und die, Necrose erzeugende, Materie scheinen beide auf demselben Wege (Lymphkanäle der Haarbälge) in die tieferen Schichten der Cutis geführt zu werden.

Da ich bei der zweiten Impfung die Mikrokokken nicht mehr in einem besonderen Abschnitt bespreche, will ich gleich hier hinzufügen, dass man bei dieser zweiten Impfung (bei welcher die Steigerung der Intensität des Saftstroms kurz nach der Verwundung beginnt und stetig, also ohne Unterbrechung, ansteigt oder andauert) grössere Ansammlungen von Mikrokokken nur an der bezeichneten Stelle der Haarbälge (Fig. 13 d.) und an den, auch bereits erwähnten nach dem Stratum corneum hin gerichteten Einbuchtungen des Stratum lucidum (Fig. 13c.) findet. Hier trifft man Haufen von 18 μ. Durchmesser im Verlauf des ersten Tages. Während des zweiten Tages werden jene Einbuchtungen durch die Vermehrung des Saftstromes und die rasch erfolgende Ausdehnung der oberen Schichten der Epidermis (Bläschenbildung) ausgespannt, und zeigen sich alsdann ganz ausgeglichen oder nur angedeutet (Fig. 13c.): die Mikrokokken sind aus diesen früheren Höhlungen fortgespült; man findet sie nur an den jetzt noch vorhandenen todten Punkten des Saftstroms: den angegebenen Stellen der Haarbälge und einzelnen, von ihnen eroberten Zellkernen (Fig. 13e.).

Die Färbung der Mikrokokken.

Bei der angegebenen Färbungsmethode (p. 3) nehmen die Mikrokokken der Vaccina stets diejenige violette Färbung an, welche man im Rete Malpighii am Protoplasma der Zellen im ersten Stadium der Reizung (Entzündung) findet (während die Kerne eine blaue Farbe zeigen); ich werde mir daher gestatten, der Kürze halber diese Farbe als Protoplasmafarbe zu bezeichnen.

Färbt man einen Schnitt aus normaler Cutis mit Hämatoxylin, so färbt sich in der Regel das Protoplasma gar nicht, der Kern an seinem Rande und an einem Theil seiner Substanz; wählt man einen Schnitt aus dem Anfangsstadium der Entzündung, so färben sich Protoplasma und Kern: letzterer nur erheblich intensiver; wählt man eine etwas starke Lösung von Methylviolett, so sind die Färbungsresultate die gleichen wie beim Hämatoxylin: man

bekommt ein Blauviolett, bei welchem der Kern nur wiederum erheblich intensiver gefärbt ist.

Dem gegenüber hat der Gebrauch schwacher Lösungen den Vortheil einer qualitativen Differenzirung, wenn wir auch über diese Qualität selbst weiter Nichts auszusagen wissen. Vom Anfangsbeginn bis znm Endverlauf des Processes zeigen die Mikrokokken die violette Färbung: innerhalb der Schichten der vorgeschrittenen Verhornung, im Stratum lucidum, im eigentlichen Rete, in den Lymphgefässen des Haarbalges, in den gewundenen Ausführungsgängen der Drüsen, im necrotischen Gewebe der secundären Necrose. Ich gestatte mir diese Details hier anzuführen, weil ich in Folge der allgemeinen Angabe, „dass die Mikrokokken Kernfärbung annehmen“ Anfangs selbst gegen meinen anders lautenden Befund misstrauisch war und für sehr möglich hielt, dass die rasch eintretende Verhornung des Impfbezirks (p. 21) mit der, einer Uebergangsstufe derselben gleichfalls eigenthümlichen, violetten Färbung mich (bei der Kleinheit der Mikrokokken) in die Irre führte; allein die Möglichkeit eines Irrthums ist völlig ausgeschlossen bei denjenigen Fundorten, welche über jenen Verhornungsgrad bereits hinaus sind, (wie der oberste Theil des Stratum corneum und die secundäre Necrose) oder welche ihn niemals zeigen, wie die Lymphgefässe.

Bezüglich der Färbung der Mikrokokken gestatte ich mir nochmals anzuführen, dass die Hautstücke unmittelbar nach der Excision in Alkohol gelegt wurden und dass es sich als nöthig herausstellte, bei hellem Tageslicht (doch nicht directem Sonnenlicht) und mit starken Immersionslinsen zu arbeiten; beim Gebrauch des Abbé'schen Condensors und der Oelimmersion gelang es in der Regel, selbst an einem einzelnen Mikrokokkus die violette Farbe zu erkennen und das Körnchen von einem Kernmolekül zu unterscheiden. Zuweilen zieht sich innerhalb der Impfzone am zweiten oder dritten Tage eine schmale Strasse von Mikrokokken nach den tieferen Schichten hin: man kann alsdann die violetten Körnchen scharf trennen von den blauen Kernresten der Zerfallsfiguren, von welchen jene auf allen Seiten umgeben sind.

Es ist nöthig, das Verhältniss zwischen Mikrokokkus und seiner

Gliahülle hier kurz zu berühren. Billroth*) scheint geneigt, die grosse Widerstandsfähigkeit der Spaltpilze gegen Alkalien und Säuren auf Rechnung der schleimigen Natur dieser Hülle (welche die angreifenden Agentien von dem eigentlichen Pilzkörper abhalte) zu setzen; das Ausscheiden der Glia an und für sich betrachtet er als ein Zeichen sehr energischen Wachsthums der Pilze. R. Koch**) sieht in der Glia die eigentlich entwicklungsfähige Zellsubstanz, welche die Vermehrung der Pilze einleitet. Billroth***) bemerkt: ob diese Glia ein Secret ist, ob schleimig gewordenes Plasma, ob eine schleimig gequollene Zellhaut, diese Frage, welche sich bei jedem entstehenden Gewebe wiederholt und welche bei der Entwicklung der thierischen Gewebe je nach der Zeitströmung bald so bald so beantwortet wird, bleibe den Pflanzenphysiologen überlassen. Neucki und F. Schaffer†), welche mit verschiedenen Bacterien in Culturgläsern experimentirten, fanden, dass Zusatz von 2 bis 3 pCt. Schwefelsäure oder Salzsäure und kurzcs Aufkochen die Glia und die Zellmembran zum Schrumpfen bringt; sie suchten auf diesem Wege die Bacterien von der Glia zu scheiden und fanden an den so behandelten Bacterien einen Eiweissstoff, der in Wasser löslich war („Mikroprotein").

Mir war von practischer Bedeutung, festzustellen, ob im thierischen Körper die Glia sich von einem Mikrokokkenhaufen loslösen könne und es entstand hierbei die weitere Frage, ob man im Stande sei, sie im thierischen Körper überhaupt zu erkennen. Im mikroskopischen (ungefärbten) Bilde sieht man sie bekanntlich nicht; man erschliesst nur ihr Dasein unter anderem aus der Thatsache, dass die Kettenbacterien vermittelst eines schmalen, nicht wahrnehmbaren Streifens verbunden sind, dass die einzelnen Bacterien von einem hellen Ring umgeben erscheinen etc. Billroth und Koch fanden bei ihren Färbungsversuchen die Glia stets ungefärbt; Weigert††) sagt bezüglich der Färbung mit Hämatoxylin: das Blau desselben finde sich nur an der Zwischensubstanz der Körnchen (d. i. der Mikrokokken der Variola humana); die Körn-

*) Coccobacteria septica. p. 7 und 19.
**) Cohn, Beitr.
***) l. c. p. 5.
†) Kolbe und Meyer, Journ. f. pract. Chem. Bd. 20. p. 443.
††) Pockenprocess. p. 74.

chen selbst seien so klein, dass man eine Färbung an ihnen nicht sehen könnte, selbst wenn sie vorhanden wäre; bei grösseren Mikrokokken überzeugte sich Weigert*), „dass gerade auch die Körnchen selbst eine dunkelblaue (Hämatoxylin-) Färbnng annehmen;" er nimmt jedoch hiernach die frühere Anschauung (dass auch die Glia gefärbt sei) nicht zurück.

Für die Mikrokokken lässt sich die Frage natürlich nur an einem dicht gedrängten Haufen untersuchen: hier findet man stets deutlich violett gefärbte Einzelpunkte auf schwach gefärbtem Grunde; hiernach müsste man annehmen: die Hauptfärbung haftet an den Körnchen und dabei bleibt es noch fraglich, ob die gefundene schwache Färbung der Zwischensubstanz nicht blos eine scheinbare ist (Zerstreuungskreise derjenigen gefärbten Punkte, welche über oder unter der Einstellungsebene liegen — ich weiss diese nicht auszuschalten). Niemals hatte ich den Eindruck, dass, etwa umgekehrt, schwach gefärbte Punkte in einer tief gefärbten Grundsubstanz lägen, wie ihn Weigert offenbar gehabt haben muss. Denselben Eindruck wie bei der Variola vaccina hatte ich bei der Variola ovina (nur dass hier die Pünktchen blau gefärbt sind). Andererseits macht die Sicherheit der Angaben Weigert's mich doch bedenklich.

Sicherheit in diesem Punkte wäre mir für die Deutung eines bestimmten Befundes von grossem Werth gewesen:

Vom achten Tage der Impfung an finden sich (wie bereits p. 58 erwähnt) in den obersten Schichten des Impfbezirks dicht neben den scharf umrandeten Mikrokokkenballen ebenso scharf umrandete, völlig gleich violett gefärbten Stellen, an denen es bei Anwendung der besten gegenwärtigen Hülfsmittel nicht gelingt, eine Spur von Körnung nachzuweisen. Diese Figuren finden sich von der Grösse eines sehr kleinen Mikrokokkenballens an bis zu der eines Retekernes, fast immer kreisrund oder oval.

Was bedeuten diese Figuren?

Es ist früher angegeben worden, dass um die Mikrokokken-Anhäufung herum sich vielfach eine violette Färbung findet (p. 16). Bei der Stetigkeit des Befundes ist kein Zweifel, dass zwischen

*) Pocken. II. p. 21.

den Pilzansammlungen und dem breiten, allmälig an Intensität abnehmenden violetten Streifen ein Causalnexus besteht; es ist möglich, dass diese Färbung die oft erwähnte Zwischenstufe der Verhornung anzeigt; aber auch möglich, dass es Zooglöa ist, die von den Mikrokokkenansammlungen sich dorthin gezogen (wenn es die Zooglöa ist, welche die Farbe annimmt).

Ganz ebenso könnten die angegebenen runden Stellen vom achten Tage der Impfung Verhornungsübergänge sein (doch habe ich in der secundären Necrose des Kalbes sonst niemals solche feststellen können);

oder Zooglöamassen, die sich in die praeformirten Höhlungen (Kerne der obersten Retezellen, Lücken zwischen den Begrenzungsflächen der Zellen [Fig. 9a.]) hineingezogen haben;

oder Dauersporen, deren Details jenseits der Auflösungsfähigkeit unserer Mikroskope liegen: ich erinnere an manche Figuren bei Billroth und Frisch; ausserdem an die Mittheilung von Stricker, der bei Untersuchung der Lostorfer'schen Körperchen unter seinen Augen, bei Hartnack Immersion 15, Formen auftauchen sah, die sich vermehrten; Pilze, die aus vorher unsichtbaren Keimen sich entwickelt haben mussten — (bei einem Mikroskopiker wie Stricker ist die Möglichkeit ausgeschlossen, dass er etwa ein Auftauchen der Körper aus einer anderen Einstellungsebene unberücksichtigt gelassen hat);

oder endlich Gewebsveränderungen durch Einwirkung des Alkohol (es kommen dieselben vor, wenn auch nicht so häufig wie nach Einlegen in Chromsalze; überraschend wäre dann die regelmässige Umgrenzung, man findet solche Alkoholwirkungsfiguren sonst nur in ganz unregelmässiger Form.

Färbt man die Schnitte erst mit Methylviolett, dann mit Pikrinsäure, so erscheint, wie früher angegeben (p. 19) bei überschüssiger Pikrinsäure der ganze Impfbezirk gelbbraun; bei guter Beleuchtung lassen sich hierbei die Mikrokokken stets als graublaue oder violette Punkte unterscheiden, auch wenn die Kernreste der Zerfallsfiguren gleichmässig gelb aussehen; die verwaschenen Ränder um die Mikrokokkenansammlungen haben jedoch alsdann nicht die Färbung der Mikrokokken, sondern die der Zerfallsfiguren der Kerne; diese Beobachtung unterstützt jedenfalls nicht die Vermuthung, dass jene Ränder der ersten Impfzone

von einer zu den Mikrokokken gehörenden Masse durchtränkt seien; bei den Schnitten vom achten Tage (mit den fraglichen runden violettgefärbten Formen) gelang die Doppelfärbung der oberen Partien (wegen der Necrose) nicht, oder nicht so constant, dass ich einen Schluss zu ziehen wage. — Die Frage bleibt unentschieden; doch sprechen, wenigstens nach meinen Beobachtungen, die meisten Bilder für die Ansicht von Billroth, F. Cohn und R. Koch, dass die Zooglöa, in dem uns bisher bekannten Zustande, die gebräuchlichen Farbstoffe nicht aufnimmt.

Es ist eine interessante Thatsache, dass die Mikrokokken bei Variola ovina (wie bereits kurz erwähnt), wenn die Schnitte in gleicher Weise behandelt werden wie die von Variola vaccina, im Gegensatz zu den Mikrokokken der Variola vaccina stets eine **blaue** Farbe zeigen, während das Protoplasma der gereizten Zellen des Schafes ebenso violett erscheint, wie das des Kalbes.

Hat man ein ausgeschnittenes Stück Ovinapustel am feuchten Ort 12 bis 24 Stunden liegen lassen, so dass sich Fäulnisspilze ansetzen, so zeigen diese (theils Bacterien, theils Mikrokokken) stets dieselbe blaue (Kern-) Farbe wie die Mikrokokken der Variola ovina selbst.

Ich habe versäumt, den gleichen Versuch mit ausgeschnittenen Vaccinapusteln zu machen.

Das Verschwinden der Mikrokokken.

Ausgezeichnete Beobachter haben bei Variola humana und ovina vergebens nach Mikrokokken gesucht; die oben angeführten Entwicklungsverhältnisse der Mikrokokken einerseits und der Pocke selbst andererseits geben den Schlüssel für ihre negativen Befunde:

1. Der Zusammenhang der Mikrokokken untereinander ist ein sehr geringer: schon ein recht schwacher Saftstrom reisst sie von

einander. Bei Menschen- und Schafpocken (die nicht durch absichtliche Impfung angelegt sind) kommen die Anfangsstadien gar nicht zur Untersuchung; was die Autoren Anfang des Processes nennen: die Knötchenbildung, ist, wie meine Untersuchungen mich gelehrt haben, schon ein **vorgeschrittenes** Stadium desselben; es entspricht dem vierten Tage der Impfung des Kalbes, d. h. einem Stadium der Reizung, bei welchem durch die starke Fluxion die vorher massenhafte Ansammlung der Mikrokokken bereits zum grossen Theil aus dem specifischen Vergiftungsherd entführt ist; es ist dies die (zweite) Knötchenbildung, welche unmittelbar zur Bläschenbildung führt. Mit jedem folgenden Tage vermindert sich die Zahl der Mikrokokken, welche man antrifft; die in der Flüssigkeit des Bläschens enthaltenen gehen theils bei der Vorbereitung des mikroskopischen Präparats durch die verschiedenen Manipulationen verloren, theils sind sie als einzelne Pünktchen in ihrer Qualität nicht weiter festzustellen; auf der Höhe des Processes der Vaccination, am fünften Tage, trifft man bei manchen Pocken unter 100 bis 200 Schnitten, welche die einzelne Pocke liefert, zuweilen nur 5 bis 10, in welchen sich Mikrokokken finden; aus den anderen sind sie fortgespült; untersucht man nicht die ganze Serie, so ist man bezüglich der Befunde dem Zufall anheimgegeben.

In den späteren Stadien (der Necrose und der Eintrocknung) finden sich die Mikrokokken (bei Variola ovina) nur in der obersten Schicht, die wegen ihres bröckligen Charakters sehr leicht schon beim Ausschneiden des Hautstücks und vollends beim Eindringen des Rasirmessers loskrümelt — oder in den tiefsten Schichten des Unterhautbindegewebes, welche beim Herausschneiden leicht im Körper zurückbleiben: auch hier findet man übrigens bei einer Schnittserie die Mikrokokken nur in einem Theil derselben.

2. Die einzelnen Mikrokokken müssen, nach der für alle organischen Wesen geltenden Norm, absterben und zerfallen.

Die Botaniker und Pathologen haben sich über diese Seite der Frage nicht eingehender geäuseert. Manche eigenen Beobachtungen lassen es mir als möglich erscheinen, dass die Mikrokokken bei ihrem Absterben erheblich an Grösse zunehmen (um die Hälfte oder fast um das Doppelte) und bei dieser Quellung für die

umgebenden Flüssigkeiten impressionabel werden; möglicherweise ist aber auch diese Quellung schon eine postmortale. Billroth*) bemerkt, er habe nie gesehen, dass ein kleiner, blasser, isolirter, freier Kokkus grösser würde und als grosser Kokkus weiter vegetire; er vergrössere sich nur, um sich zu theilen und dann wieder auf die frühere Grösse zurückzusinken oder selbst darunter zu gerathen; das Kleinerwerden des Kokkus sei die Regel; es könne also sehr wohl Mikrokokkus aus Megakokkus entstehen, aber nie umgekehrt. Die von mir im Gewebe beobachteten grösseren Formen fanden sich gewöhnlich als kleine Häufchen in den Lymphräumen des Rete, die einzelnen Körner unter sich gewöhnlich von annähernd gleicher Grösse und violett gefärbt; ich kenne kein thierisches Zerfallsproduct, welches diese Eigenschaften hätte und war und bin nicht im Zweifel, dass es sich bei diesen Befunden um Spaltpilze handelte; hingegen ist es blosse Deutung meinerseits, wenn ich annahm, dass die Grösse eine Folge des Absterbens sei; zu dieser Deutung wurde ich durch den Umstand veranlasst, dass ich diese Formen nur in der zweiten Hälfte der zweiten Impfung fand, wenn der Organismus die zweite Infection bereits sicher überwunden hat. Ich nahm an: diese Mesoformen seien sämmtlich aus Mikroformen durch Quellung entstanden, weil ich ab und zu Uebergänge von immer zunehmender Grösse zu erkennen glaubte; allein solche Befunde waren selten und eine sichere Deutung ist bei der so grossen Kleinheit der Objecte schwer; wie grosse Gewöhnung der Beobachter auch haben mag, subjective Vormeinungen auszuschliessen: bei solchen Objecten drängen sie sich doch leicht ein.

Weigert spricht in dem zweiten Heft seiner Untersuchungen über die pockenähnlichen Gebilde der parenchymatösen Organe**) von „etwas grösseren Kokkosformen."

In jüngster Zeit berichtet Schwimmer***) von Formen, die nach seiner Schilderung und Abbildung mich an meine Befunde erinnerten; nur lässt er aus ihnen die Mikrokokken erst hervorgehen; sein Bericht bezieht sich auf Beobachtungen an der Lymphe, von welchen ich sehr früh Abstand genommen habe; er giebt auch

---

*) Coccobacteria septica. p. 9.

**) p. 21.

***) Therapie der Variola. Arch. f. kl. Med. Bd. 25. p. 188 (Fig. 1b.).

eine so bedeutende Grösse für die normalen Mikrokokken an, dass (falls diese Angabe nicht einen Druckfehler enthält) eine Verständigung schwer ist; vielleicht hat er Formen analog dem Billroth'schen Askokokkus gefunden; ich habe mit Rücksicht auf die Incubation vielfach nach solchen Formen gesucht, habe sie jedoch nicht gesehen.

Billroth erwähnt eine Aufblähung des Kokkus (nach seiner Abbildung theils dicht an einander gelagerte Kügelchen verschiedener Grösse, theils eine von ungleich grossen Halbkreisen umgrenzte Figur); er fand sie theils nach unbekannten Einflüssen, theils beobachtete er sie bei Sauerstoffmangel (z. B. in Blutstropfen, die unter Deckgläsern conservirt worden waren), theils erzeugte er sie experimentell durch Zusatz von Chlornatrium und Kali nitricum. Ich habe solche Formen im Rete nicht gefunden. Pasteur*) berichtet: bringt man die Bacterien in einen luftleeren Raum, so neigen sie dazu „à se résorber en granulations très ténues“; er fügt hinzu „mortes et inoffensives“ und leitet das Absterben nur daher, dass die Bacterien der atmosphärischen Luft beraubt sind. Koch**) schildert und zeichnet bei dem progressiven käsigen Abscess Massen, welche er als abgestorbene Zooglöa betrachtet (wenn ich richtig verstehe, deute ich hier Zooglöa als: Zooglöa plus Spaltpilze); wie dieselbe sich gegen die Farbstoffe verhalten, ist nicht angegeben; das Absterben der Zooglöa hatte hier nach der Natur der Krankheit für den Process selbst keine Bedeutung: dicht neben ihr fand sich eine neue Generation von gleicher Wirkung wie die vorige.

Es ist mir nicht gelungen gegen Ende der ersten Impfung aufgequollene oder sonst irgendwie veränderte Mikrokokken zu finden: die Pilzhypothese würde dies erwarten lassen wegen der stetigen Abnahme der Inficirungskraft der Pocke nach dem achten Tage.

Viele allgemeine Erfahrungen und unter den hier angegebenen die Beobachtung, dass der immun gewordene Körper die meisten Mikrokokken nicht in loco primae affectionis überwindet, sondern durch den Saftstrom fortleitet, führen zu der Frage, an welchen Orten die im Blutstrom kreisenden Mikrokokken zum Absterben kommen.

---

*) Etiologie du charbon. Compt. rend. 1880. Jul. p. 87.

**) Wundkrankheiten (Fig. 7 d., 8 g.).

Nach den Untersuchungen von Billroth und vieler anderer Beobachter, neuerdings nach den Beobachtungen von Gravitz*) (wenngleich dieselben nicht Spaltpilze betreffen) liegt es nahe, theils an die ausgesprochene saure oder alkalische Beschaffenheit der Gewebssäfte zu denken, theils einzelnen Gewebssäften, abgesehen von dieser Reaction, direct den Spaltpilzen verderbliche Einwirkungen zuzuschreiben. Es muss im Körper Fürsorge getroffen sein, dass diejenigen Spaltpilze, welche aus alkalischem, saurem oder neutralem Boden herstammen und die Eingangspforten des Organismus unbehelligt passiren, unschädlich gemacht werden. Für die Mikrokokken der Variola, welche aus der alkalisch reagirenden Cutis stammen und in der alkalischen Lymph- und Blutflüssigkeit ihre Ansiedlungsfähigkeit behalten, hielt ich für möglich, dass der immun gewordene Körper am Ort der ersten Infection durch Bildung einer Säure die Spaltpilze überwinde; unter den zur Prüfung von mir vorgenommenen Versuchen verdient nur folgender eine Erwähnung: frisch ausgeschnittene Pockenstückchen vom 9. Tage der ersten Impfung, in Goldchloridlösung gelegt, führten zur ergiebigen Ausfällung des Goldes —; die mikroskopische Untersuchung zeigt jedoch um diese Zeit schon so weit vorgeschrittene Eiterbildung in den Pocken, dass, bei der bekannten reducirenden Wirkung des Eiters, eine Verwerthung dieses Befundes nicht angängig war. Neucki und Schaffer**) fanden, dass je schleimiger und bacterienreicher die Flüssigkeit war, desto weniger Säure zugesetzt zu werden brauchte, um die Bacterien zu tödten; „die Säure bringt theils die Zellmembran der Bacterien zum Schrumpfen, theils entzieht sie ihnen unorganische Salze“; es fehlt uns ein ausreichend sicherer Anhalt dafür, ob wir berechtigt sind, in einem Organ des Warmblüters eine hierzu genügende Säureconcentration anzunehmen. Andererseits könnte man denken: der Organismus begnügt sich damit, die Mikrokokken unter Bedingungen zu bringen, welche ihre weitere Vermehrung verhindern; allein die Spaltpilze sind blossem Aushungern gegenüber von grosser Zähigkeit.

Mir lag nahe, bezüglich der Variola an Leber und Niere zu

---

*) Virch. Arch. Bd. 81.

**) Journ. f. pract. Chemie. 1879. p. 443.

denken; die Niere scheint von vielen Beobachtern hierfür in erster Linie in Anspruch genommen zu werden. Untersuchungen über den Urin geimpfter Kälber habe ich gar nicht; und Untersuchungen über die Nieren derselben nicht in genügender Zahl, um mir ein Urtheil zu gestatten. Eine nachträgliche Untersuchung von Leber und Niere ist hier noch erforderlich.

Bekanntlich neigen mehrere Beobachter zu der Annahme, dass die Mikrokokken, während sie im Blute kreisen, auch daselbst zerstört werden.

Die Ansicht vieler Pathologen geht dahin, dass das Gift (bei Pocken, Scharlach, Masern), welches im Beginn des Fiebers im Blute kreist, an die Haut („auf die Oberfläche") behufs Elimination geworfen werde und es sind therapeutische Vorschläge gemacht worden, durch mechanische Einwirkungen diese Ablagerung in die Haut zu beschleunigen. Leider muss man nach meiner Meinung annehmen, dass umgekehrt das Gift in der Cutis sich ansiedelt, weil es hier den geeigneten Boden zur Vermehrung findet. Vom Standpunkt der Mikrokokkentheorie aus beweist dies das Mikroskop: denn die Pilze vermehren sich dort; von den anderen Standpunkten aus: die Möglichkeit, aus einer mit wenig Impfstoff künstlich erzeugten Pocke eine erheblich grössere Menge Impfstoff zu gewinnen. Beale*) bestreitet, dass das Gift durch die Haut (oder durch die Nieren) entfernt werde, weil „lebende Materie überhaupt durch die Organe des Thierkörpers nicht eliminirt werden könne"; abgesehen von dieser Begründung, weist er mehrfach darauf hin, dass für die Elimination auf diesem Wege zwar sehr zahlreiche Behauptungen, aber kein einziger thatsächlicher Beweis beigebracht sei.

---

*) Disease Germs. p. 206.

Die Bedeutung der Mikrokokken.

Sind die Mikrokokken die Erzeuger des Pockengiftes?

Tragen sie nur zur Verbreitung des Giftes bei?

Sind sie zufällige und unwesentliche Begleiter desselben? Kommen sie erst nachträglich (aus der Luft, Umgebung) hinein, wenn die Oberhaut (bei der Vaccination durch den Stich, bei der Variola humana und ovina durch die secundäre Necrose) eröffnet ist?

Sind sie überhaupt besondere Wesen und nicht bloss Zerfallsproducte der thierischen Materie?

Diese vier Fragen enthalten die vier möglichen Standpunkte; ein jeder dieser Standpunkte hat angesehene Vertreter (und zwar nach vieljähriger, eindringender Arbeit, nicht a priori) gefunden.

Bei der Kleinheit eines Mikrokokkus Vaccinae oder Variolae (ungefähr der tausendste Theil eines Millimeters) gelingt es nicht, an demselben eine weitere Differenzirung, eine Andeutung von Organen zu erkennen.

Es ist daher an sich nicht auffällig, dass von guten Beobachtern die Existenz derselben als gesonderter Wesen überhaupt bestritten wird, und dass andererseits diese gesonderte Existenz angenommen wird, wo die sonstigen Anhänger von Mikrokokken überhaupt sie gerade an diesem Ort entschieden negiren. Bekanntlich deutet Béchamp*) die sonst allgemein als Protoplasma-Körnchen bezeichneten Pünktchen im Leib aller thierischen Zellen als ächte Pilz-Keime. Arndt**) nimmt zwar an: es giebt Bacterien und Mikrokokken, allein er negirt die Existenz derjenigen Art von Spaltpilzen, die von geübten und besonnenen Beobachtern als „besonders gut charakterisirt" bezeichnet worden sind (der Spirillen der Febris recurrens — über welche ich kein selbstständiges Urtheil habe) und was für die Frage der Variola von besonderer Bedeutung ist: er negirt thatsächlich, wenn auch die wörtlichen Angaben

*) Des Microzymas et de leurs fonctions aux différents ages d'un même être. 1875. Fig. 1 a. und b.

**) Virch. Arch. Bd. 83. p. 40.

nicht so lauten, die Möglichkeit, Mikrokokken von den Zerfalls-Producten des Protoplasma zu unterscheiden*).

Es bestand für mich die Nothwendigkeit, die Frage, welche in dieser Arbeit behandelt wird (über die Wirkungsweise der Vaccination) von jedem der angegebenen vier Standpunkte aus durchzudenken, und es ergab sich das Resultat: von jedem dieser Standpunkte aus führen die von mir aufgefundenen Thatsachen bezüglich der in Rede stehenden Frage zu völlig ein und denselben Schlüssen. Ich darf daher wenigstens das Eine für mich beanspruchen, dass nicht eine Interessen-Voreingenommenheit die Deutung meiner Befunde bezüglich der Mikrokokken mit beeinflusst hat. Die Heftigkeit des Kampfes zwischen den Vertretern der verschiedenen Parteigruppen mag es rechtfertigen, dass ich mir eine solche Bemerkung überhaupt gestatte. Und ich werde, schon mit Rücksicht auf die Fülle der bezüglichen Literatur, nur in so weit mich äussern, als es zum Verständniss absolut geboten erscheint oder in so weit ich glaube, dass meine Befunde zur weiteren Klärung dunkler Punkte beitragen können.

Ich kann demnach sagen:

> Es befinden sich in jeder wirksamen Vaccinationspustel des Kalbes ächte Mikrokokken, d. h. fremde Wesen, die nicht aus den Zerfalls-Producten des Kalbes entstanden sind.

Ich berufe mich hierfür nicht auf die wahrnehmbare Bewegung der Mikrokokken in frisch entnommener Lymphe (denn die Deutung dieser Bewegung ist nicht einwurfsfrei; ich glaube mich von der activen Bewegungsfähigkeit der Körnchen überzeugt zu haben, es ist jedoch thatsächlich unmöglich, die durch Gerinnung, Verdunstung, Erschütterung, Wärme-Differenz entstehenden kleinen Strömungen ganz auszuschliessen — und es scheint mir andererseits nach den Untersuchungen von Arndt doch ganz unzweifelhaft, dass die Bewegungsfähigkeit abgelöster Protoplasma-Theilchen eine sehr langdauernde sein kann).

Ich berufe mich auch nicht auf die Vermehrung der Mikrokokken**).

*) Virch. Arch. Bd. 82. p. 138.

**) Das überlebende Protoplasmastück kann durch Aufnahme von flüssi-

Die Hauptschwierigkeit, welche sich manchen Beobachtern (Beale, Arndt) bei der Deutung ihrer Befunde entgegenstellt, ist nach meiner Meinung durch die Wahl ihrer Beobachtungsobjecte bedingt: allmälig absterbende oder vor längerer Zeit abgestorbene Zellen mit ihren vielgestaltigen Zerfallsproducten. Dies hat mich mit bestimmt, die Ausschnitte der Haut sofort in absoluten Alkohol zu legen, trotz der Schrumpfungen, welche darin (im Verhältniss zu Müller'scher Flüssigkeit, Pikrin etc.) entstehen; und die Ergebnisse der Untersuchungen von Billroth und Tiegel*) haben mich veranlasst, für die schliessliche Deutung der Mikrokokken-Verhältnisse nur die Befunde an der Cutis und nicht diejenigen an inneren Organen zu berücksichtigen. Bei der Masse der Spaltpilze, welche sich im Munde eines jeden Gesunden befinden, war es a priori doch wenigstens möglich, dass dieselben durch die Spalträume verschiedener Stellen des Tractus intestinalis ganz regelmässig in den Blutkreislauf kommen und mit einer minimalen Lebensenergie eine unbekannte Zeit lang in denjenigen Organen verweilen, in welchen sich gewisse Umsetzungen vollziehen. Die Untersuchungen von Nencki und Giacosa**) beantworten die Frage: „Giebt es Bacterien oder deren Keime in den Organen gesunder lebender Thiere“ mit ja; die Versuchsanordnung erscheint einwurfsfrei; soweit die Kürze des Aufsatzes ein Urtheil gestattet, scheinen die Beobachter jedoch auch anzunehmen, dass „die kleinen Kügelchen von 0,5 bis 2 μ. Durchmesser, welche man in den Zellen von Leber und Pancreas soeben getödteter Thiere findet“ (Béchamp's Mykrozymen), Mikrokokken seien; diese Annahme theile ich nicht; allein der Hauptschluss: in den Geweben finden sich Mikrokokken, ist schwer abzulehnen.

---

gem und körnigem Material aus der Umgebung quellen, nach der Quellung sich abschnüren, zerfallen; die zerfallenen Theile können denselben Process — wenn auch mit allmälig abnehmender Intensität — noch einmal durchmachen. Die „Vermehrung“ selbst können wir in vivo nicht beobachten und die blossen Befunde schliessen, wenigstens nach meiner Meinung, die hier angegebene Auffassung nicht aus. In dieser Weise glaube ich, manche auffällige Bilder verschiedener Autoren und einzelne meiner Befunde bei der zweiten Impfung nur als Aufquellung und Zerfall, nicht als Vermehrung deuten zu müssen.

*) Virch. Arch. Bd. 60.

**) Journ. f. pract. Chem. 1879. Bd. 20. p. 34.

Die nach meiner Meinung ausreichenden beiden Gründe, welche bei der Vaccinapustel die Existenz wirklicher Mikrokokken beweisen, sind folgende:

1. Es ist kein Reizungszustand des Rete Malpighii bekannt, bei welchem intra vitam Gebilde wie die Mikrokokken aus dem Protoplasma*) entstünden.

Ich meine hier zunächst nicht die chemische Resistenz der Mikrokokken, auf welche Resistenz ich an diesem Fundort wegen der Verhornung desselben (p. 18) kein so grosses Gewicht legen darf, sondern: die Gleichmässigkeit der Form. Die im Protoplasma gelegenen Punkte, welche Fig. 16. darstellt, sind die verhältnissmässig regelmässigsten und den Mikrokokken am ähnlichsten, welche ich gesehen habe, und doch wie sehr unterscheiden sie sich bei stärkerer Vergrösserung (Fig. 16b.)**) von den Mikrokokken; diese sind rund und von fast gleicher oder ganz gleicher Grösse, jene sind nicht rund und von verhältnissmässig recht verschiedener Grösse.

Die feinsten und noch am meisten gleichmässigen Punktirungen des erkrankten Rete finden sich an den fädigen Degenerationen der Zellen bei Diphtheritis; es schlagen sich an diesen Punkten zugleich diejenigen Farbstoffe nieder, welche die Mikrokokken färben. Es sind diese Punktirungen früher, als man sich mit mittleren Vergrösserungen begnügte (Hartnack 8 oder 9), mehrfach von sehr geübten Mikroskopikern als Mikrokokken gedeutet worden. Bei starken Vergrösserungen sieht man sehr ungleiche Formen neben einander: gleichmässig runde, ovale, unregelmässig begrenzte.

Bei einem ächten Mikrokokkenherd findet man stets einzelne Ansammlungen als Haufen oder Ballen in dicht gedrängter An-

---

*) Ich nenne hier zunächst das Protoplasma wegen der Protoplasmafärbung der Mikrokokken der Vaccina.

**) Fig. 16 a. ist nach einer vorzüglichen Linse (Zeiss D) gezeichnet und doch gelang es nicht, mittelst derselben das Verhältniss der beiden stärkeren Punkte an den Endgegenden des Kerns richtig festzustellen: sie schienen innerhalb des Kernes selbst zu liegen; bei 16 b. (homogene Immersion) konnte man durch die Lichtdifferenz deutlich erkennen, dass sie im Protoplasma sich befinden. Der linke konnte dem entsprechend gezeichnet werden, der rechte darum nicht, weil er lothrecht über dem Rande des Kernes stand.

lagerung. Vergleicht man damit unter den Figuren, welche Arndt von den Protoplasma- oder Kernveränderungen der Blutkörperchen giebt, diejenigen, welche mit (nach meiner Meinung) ächten Mikrokokken die meiste Aehnlichkeit haben*), so bleibt ein Unterschied bestehen, welcher eine Verwechselung ausschliesst: die Pünktchen in den Blutkörpern liegen sehr locker aggregirt und sind von ungleicher Grösse.

Es giebt keine Vaccinationspustel, bei welcher man nicht in jedem Stadium wenigstens in einigen Präparaten der Schnittserie einige dicht gedrängte Mikrokokken-Anhäufungen fände: in den späteren Stadien der ersten und oft auch der zweiten Impfung findet man zuweilen in ein und demselben Präparat neben Mikrokokken-Ballen einzelne Zellen fädig entartet; die Durchschnittspunkte der Fäden und vielfache klein-knotige Anschwellungen derselben geben Bilder, welche den von Arndt gezeichneten gleichen, doch niemals habe ich an ihnen die dichtgedrängte Anordnung und die gleiche Grösse gefunden**).

2. Die in den späteren Stadien der Vaccination stets eintretende (secundäre) Necrose zerstört alle Formelemente des Rete mit Ausnahme der innersten Umgrenzung des Haarbalges (welche man als feine kreisförmige Linie im Bilde vorfindet). Das ganze Gewebe zeigt eine gelbe (necrotische) Farbe: nicht eine Spur von Kern, Kernkörperchen oder Kernfigur; nicht eine Andeutung von Protoplasmakörnchen oder Zellbegrenzung und hier findet man nun in jedem Schnitt viele Tausende gleichmässig grosse, scharf umrandete, eine bestimmte Färbung annehmende Körner, theils in dicht gedrängten Ballen, theils in weiten Schwärmen. (Fig. 6.) Welche Beobachtung aus dem Gebiete der Physiologie oder Pathologie liesse sich als Anhalt für die Annahme anführen, dass Bildungen von solcher Regelmässigkeit aus dem blossen necrotischen Zerfall einer abgestorbenen Materie entstehen sollten? Wenn man solche Präparate in einer gewissen Anzahl gesehen hat, ist es schwer, an der selbstständigen Natur dieser Formen zu zweifeln.

---

*) Virch. Arch. Bd. 83. Taf. II. Fig. 20 a., c.; 24 a., c., f.

**) Cfr. Max Wolff, Virch. Arch. Bd. 81.

Die Existenz der Mikrokokken als selbstständiger Wesen im Impfbezirk halte ich nach diesen Befunden für erwiesen.

Bezüglich der drei anderen, am Anfang dieses Abschnitts aufgestellten Fragen weiss ich nichts Entscheidendes zu sagen. Ich gestatte mir daher nur folgende Bemerkungen:

1. Jede wirksame Vaccina-Lymphe enthält Mikrokokken; diese werden durch den Impfact in den Impfbezirk importirt; die stetige Vermehrung ihrer Anzahl im Impfbezirk ist von Stunde zu Stunde nachzuweisen. Es ist allerdings möglich, dass diese Mikrokokken des Impfbezirks auch herstammen können aus der Luft, die in Folge der Verletzung freieren Eintritt hat, oder aus den Keimen, die in kleiner Menge im Blute des gesunden Individuums kreisen — allerdings findet man in einfachen (nicht vergifteten) Verletzungen solche Mikrokokken nicht, hier ist jedoch der Einwand gestattet: in den Zersetzungsproducten der nicht vergifteten Wunden finden die Mikrokokken (der Luft und des Blutes) nicht das für sie nothwendige Nährmaterial. Man sieht: ein stringenter Beweis ist nicht möglich; mir erschien es zunächst liegend, die Mikrokokken der übertragenen Lymphe für die wirklichen Stammväter zu halten.

2. In der Nähe der Mikrokokken finden sich, im Impfbezirk, die Kernreste stets in höherem Grade geschwunden, als fern von ihnen — und die primäre Necrose zeigt sich immer in unmittelbarer Nähe grösserer Mikrokokkenballen. Aus diesen beiden Thatsachen, welche sich regelmässig wiederholt finden, glaube ich schliessen zu dürfen, dass zwischen der necrotischen Zerstörung des Gewebes und den Mikrokokken ein Zusammenhang besteht. Ueber die Art dieses Zusammenhanges sind die drei verschiedenen, oben angeführten Vorstellungen möglich; jede wird von bedeutenden Autoren nach Versuchen, die mit grossem Fleiss und mit grossem Scharfsinn angestellt sind, vertreten; zur stringenten Entscheidung zwischen denselben erscheinen die bisherigen Methoden noch nicht einwurfsfrei. Es ist dies von Billroth*), Hiller**) und Max Wolff***) so erschöpfend dargelegt worden, dass ich auf

*) Kokkobact. sept. und v. Langenbeck's Arch. Bd. XX.

**) Lehre von der Fäulniss. 1879.

***) Virch. Arch, Bd. 81.

diese Autoren verweise und jede eigene Erörterung unterlasse. Dass der erste Angriff auf die Zellen nicht von den Mikrokokken selbst gemacht wird, halte ich nach den p. 95. (Fig. 7. u. 8.) geschilderten Präparaten für unzeifelhaft.

3. Das Impfgift greift das Rete an; es gelingt nicht, festzustellen, dass es eine gleiche Wirkung auf das Bindegewebe auszuüben vermag; so lange das Bindegewece nicht necrotisirt ist, begrenzt sich auch die Mikrokokkenbildung stets am unteren Rande des Rete. Sobald sich jedoch aus dem Impfherd ein brandiger Streifen bis ins eigentliche Gewebe der Cutis hinzieht, findet man daselbst auch Mikrokokken; es bleibt ungewiss, ob diese daselbst entstanden oder nur durch den Saftstrom dorthin geleitet worden sind; ebenso bleibt ungewiss, ob resp. wie weit die weiteren Veränderungen des Bindegewebes bedingt werden durch die Einwirkung dieser aus dem Rete hingeleiteten brandigen Stoffe oder aus den Einwirkungen der „reactiven Entzündung.“

Es scheint angemessen, an dieser Stelle der Anschauungen von Beale*) besonders zu erwähnen:

Beale nimmt die Existenz von Mikrokokken und Bacterien im thierischen Körper als erwiesen an; seine Abbildungen Taf. I. Fig. 2., Taf. 27. Fig. 112., bei 1800facher Vergrösserung gezeichnet, entsprechen genau dem, was man allgemein als Spaltpilze deutet.

Deductionen a. priori**) bestimmen ihn, den Spaltpilzen jede Bedeutung als inficirende Agentien abzusprechen: der thierische Körper könnte gegenüber den ausserordentlich zahlreichen Arten und Massen von Bacterien gar nicht bestehen, wenn diese überhaupt eine krankmachende Potenz besässen; und was würde die Zerstörung aller Keime in ganz England nützen — ein einziger Wind führte die Feinde in unaussprechlicher Zahl wieder herbei.

Dem gegenüber darf nach meiner Meinung bemerkt werden: wenn die Spaltpilze giftig sind, so ist der Organismus gegen sie theils durch diejenigen Immunitäten geschützt, welche er von Geburt an hat (thatsächlich hat ja jede Thiergattung ihre beson-

---

*) Disease germs; their nature and origin. 1872.

**) L. c. p. 78.

deren Infectionskrankheiten, d. h. doch: die anderen Thiergattungen sind gegen diese besonderen Gifte immun), theils durch seine siegreichen Kämpfe, welche seine Organe (auf der Respirations-, der Mundschleimhaut u. s. w.) beständig gegen die Pilze liefern. Nach meiner Meinung widerspricht Nichts der Annahme, dass ein solcher Kriegszustand thatsächlich intra vitam beständig vorhanden ist und es erklärten sich alsdann die oben (p. 86) mitgetheilten (früheren Versuchen anderer Beobachter entsprechenden) Befunde von Nencki und Giacosa, sowie die siegreiche Action, welche die Pilze unmittelbar nach dem Absterben des Organismus ausführen können.

Beale leitet vielmehr alle bezüglichen Erkrankungen von derselben organisirten Masse ab, von welcher er (so lange sie normal ist) die Lebensaction ausgehen lässt: von dem Bioplasma.

Es ist die Tendenz vieler Forscher der Gegenwart, bei Zergliederung der vitalen Action über die Zelle als Einheit hinauszugehen und nach einem Zwischengliede zu suchen zwischen der Zelle in ihrer Totalität und den chemischen Molekülen derselben, mit welchen biologisch sich nicht viel anfangen lässt*). So bilden Zoologen und Pathologen „Elementarkörperchen" (Corpuscula primigenia protoplasmatis). In diesem Sinne verstehe ich die „Bioplasmen" Beale's. Von anderer Seite**) wird er so aufgefasst, als handle es sich bei seinen Bioplasmapartikeln thätsächlich stets um Spaltpilze, die er nur anders benenne. Es ist schwer, einen selbstständigen Geist, der in einem einzigen Werk viele hierher gehörige Punkte ja nur streifen kann, überall seiner eigenen Intention entsprechend zu verstehen; und so mag sich erklären, dass verschiedene Leser auch ungleiche Eindrücke erhalten. Für mich geben seine Darstellung und seine Abbildungen der entscheidenden pathologischen Fälle thatsächlich Nichts, was an Mikrokokken oder Bacterien erinnert, sondern Kerne, Kerntheilung oder Kernzerfall und vielleicht Kernbildung aus dem Protoplasma. Für mich sind alle seine Bilder aus dem Gebiet der Infectionskrankheiten (mit Ausnahme der auf den Darm bezüglichen) allein von

*) Seitdem haben J. Bernstein und F. Rindfleisch auch hierfür eine Basis zu schaffen gesucht.

**) Birch-Hirschfeld. Schmidt's Jahrb. 1875. Bd. 166. p. 177.

diesem Standpunkte aus verständlich und entsprechen alsdann völlig dem, was ich beobachtet habe. Aber: was er als Ursache der Krankheit ansieht, erscheint mir nur als Erscheinungsform derselben. Er bildet z. B. Cutiszellen von Rinderpest ab (Taf. 27. Fig. 113), die nach meiner Meinung in klarer Weise nur die oben (p. 10 u. fl.) beschriebenen Kernzerfallsfiguren zeigen; nach Beale lassen diese Figuren erkennen: how the cells are invaded by the growth and multiplication of the minute particles of contagious bioplasm. Nach meiner Meinung ist dieser Kernzerfall die Folge der Erkrankung und jedes Zerfallsstück ist ein Stück der ursprünglichen Zelle, Beale hingegen sieht in diesen Zerfallsstücken den Krankheitsstoff selbst, der von aussen in die Zelle eingedrungen ist.

Theorie der Infection.

Der mächtige Impuls, durch möglichst rasch zu gewinnende Einsicht in die Entstehung der Infectionskrankheiten Heilung zu bringen und prophylactisch zu wirken, hat uns Aerzte daran gewöhnt, von unseren sonstigen Anforderungen an die charakteristischen Merkmale des „Thatsächlichen“ hier auf dem Gebiete der Aetiologie Etwas abzulassen und ein freieres Walten der blossen Vermuthung zu gestatten. Es ist wenigstens mein Wunsch, dieses Privilegium nicht zu missbrauchen.

1. Die Basis jeder Vorstellung über die weitere Wirkungsweise der Infection ist die Kenntniss der Anfangswirkung des Giftes.

Bei der Anfangswirkung der Vaccination (wie aller anderen so zahlreichen Infectionsversuche mittelst Stichübertragung) concurrirt die Verletzung mit der Vergiftung; der nahe liegende Versuch, durch Vergleichung der Ausschnitte einfacher und vergifteter Verletzungen an ein und demselben Thier und entsprechenden Hautstellen den Einfluss der Vergiftung festzustellen, führt nicht zum Ziel: weil nach wenigen Stunden die nicht vergiftete kleine Verletzung heilt. (Aus verschiedenen Angaben von Frisch*) schliesse ich, dass er bei der Cornea die gleichen Schwierigkeiten antraf, obgleich hier die Verhältnisse wegen des Mangels an Blutcapillaren für die Vergleichung günstiger erscheinen). Der andere, von sehr vielen Beobachtern eingeschlagene Weg, die äusseren Grenzpartien des Infectionsherdes für diesen Zweck zu verwenden, hat nicht zum Ziele führen können, weil an dieser Stelle necrotische

---

*) L. c.

und entzündliche Processe gemischt sind: der Beobachter kann eine subjective Entscheidung nicht ausschliessen.

Bei den Pocken konnte der zweite Weg schon darum nicht zu dem gewünschten Resultat führen, weil hier (wenigstens nach meinen Befunden) ein Weiterkriechen des specifischen Processes in der Contiguität schon früh aufhört (nämlich beim Beginn der Entzündung); was später sich abspielt, kann nach meiner Meinung nicht anders gedeutet werden denn als Stadien einer zur Necrose führenden Entzündung, bei welcher der specifische Process als solcher nicht mehr oder sicherlich nicht allein mitwirkt. Hieraus ist es zu erklären, dass die ersten Wirkungen des Pockengiftes von vorzüglichen Beobachtern in solchen anatomischen Befunden vermuthet wurden, die nach einigen Jahren von denselben Beobachtern als nicht mehr charakteristisch bezeichnet werden mussten.

Es fehlt an einer thatsächlichen Feststellung der ersten Wirkungsweise des Giftes.

Man findet nun zuweilen am vierten Tage der Impfung (vor dem Eintritt des stärkeren Grades der Hyperämie) Präparate, welche diese erste Frage eindeutig beantworten:

Beim Kalbe ist am vierten Tage nach der Impfung die Reizungszone so weit gediehen, dass die Zellen derselben (Fig. 1. g. h.) unter der specifischen Impfzone (resp. der Zone der Gerinnungsnecrose) sich einander genähert haben bis auf die mittlere Region (Fig. 1.d.); nur diese Mittelstelle steht in organischem Zusammenhange mit dem darunter liegenden Bindegewebe; die dicht daran stossenden Enden der Reizungszone, welche also, wie angegeben, unter den Impfherd sich geschoben haben, zeigen ein kräftig entwickeltes Rete, dessen oberste, dem Impfherde zugewendete Schicht bereits ein vollständiges Stratum corneum gebildet hat. Der Grad der Verdichtung dieses Stratum corneum hat sich am leichtesten durch das poralisirte Licht feststellen lassen: wo die Schichten bereits dicht an einander gerückt sind, zeigen sie starke Doppelbrechung in breitem Streifen, wie an normalem Stratum corneum; wo nicht: mattere und schmalere Streifen. Dies neue Stratum corneum bildet nach der Mittelstelle des Impfherdes in der Regel einen convexen Bogen: die Flüssigkeiten, welche durch jene Mittelstelle aus dem Impfherd nach der Tiefe der Cutis zu geleitet werden, erfahren durch die convexen Bogen des Stratum

corneum eine Absperrung gegen das neu gebildete Rete, so dass dieses möglichst gegen einen Einbruch der Säfte des Impfherdes geschützt ist.

Ausnahmsweise indess erfolgt dennoch ein solcher Einbruch; Fig. 7. u. 8. zeigen denselben bei c.; der ganze Schnitt rührt von einer Pocke her, die 96 Stunden nach der Impfung excidirt worden war; aa. bezeichnet den ursprünglichen Impfherd; der Pfeil giebt die Richtung des Impfstiches an; f. ist ein Haarbalg, der vom Impfherd nach der Tiefe der Cutis geht; durch diesen Haarbalg, und zwar durch einen unter der innersten Auskleidung desselben gelegenen (wie ich anzunehmen mich für berechtigt halte: normal vorhandenen) Canal (Fig. 8. f.; cfr. Fig. 15. d.) sind aus dem Impfherd Mikrokokken und flüssige Bestandtheile nach abwärts geleitet worden.

Bei Fig. 7. u. 8. b. ist ein neu gebildetes, breites, vollständig verhorntes Stratum corneum mit starker Doppelbrechung im polarisirten Lichte. Dieses neue Stratum corneum ist an dem unteren Rande des ursprünglichen Impfherdes a. von den Zellen des gereizten Rete und der äusseren Wurzelscheide des Haares als untere Abgrenzung des Impfherdes gebildet worden. Vergleichende Beobachtungen an anderen Ausschnitten dieses Kalbes ergaben, dass dieser Grad von Fertigstellung eines neuen Stratum corneum unter dem Impfherd ungefähr nach Ablauf von drei Tagen erfolgt.

Unter diesem neuen Stratum corneum waren am Ende des 3. oder am Anfang des 4. Tages normale Zellen im Zustande mässiger activer Reizung, wie ihn das Rete nahe der Impfstelle um diese Zeit zeigt.

Nun sind, wie angegeben und wie die Mikrokokken zeigen (Fig. 8. f.), Producte des Impfherdes, auf ihrem Wege in die Tiefe, nach c. eingebrochen; der vermuthliche Einbruchsort liess sich im Präparat an der oberen, dem Haar zugewendeten Ecke als eine kleine necrotisch-gelblich gefärbte Stelle erkennen.

Es hat hier eine Selbstinfection stattgefunden und der neue Impfherd c. hat eben angefangen, sich nach unten hin abzugrenzen: die obersten Zellen des Rete d. unter diesem neuen Impfherd haben in Kern und Protoplasma erheblich weniger Farbstoff aufgenommen (als die tiefer liegenden Zellen) und zeigen zugleich einen etwas gelblichen Schein, wie er den ersten Anfang der

Veränderungen bezeichnet, welche die Verhornung einleiten; allein die Form der Kerne ist noch unverändert rundlich-oval, während weiterhin die zur Bildung eines Stratum corneum sich anschickenden Zellen bekanntlich schmale (parallel der Oberfläche längsgestreckte) Kerne zeigen.

Bei diesem Präparat halte ich eine andere Deutung (über die Entstehung des neuen Herdes c.) als die hier gegebene für ausgeschlossen; es wäre nur wichtig, die Zeitdauer des Bestehens dieses neuen Herdes noch genauer festzustellen. Der geschilderte Zustand des unteren Randes dieses neuen Impfherdes würde nach meinen sonstigen Beobachtungen den Schluss gestatten, dass der Herd erst vor wenigen Stunden entstanden sei; es ist jedoch aus doppelten Gründen Vorsicht in der Deutung nöthig:

Man weiss nicht, wie Zellen im Zustande beginnender activer Reizung (Ende des 4. Tages der Impfung) gegenüber einem solchen Eingriff sich verhalten; möglich, dass die bestehende stärkere Saftfüllung einen schnelleren Abschluss des Gesunden gegen das Kranke hin (also eine schnellere Bildung eines neuen, dritten, Stratum corneum) gestattet; möglich aber auch, dass umgekehrt die grössere Saftfülle das Eintreten der Verhornung erschwert.

Ferner ist es wahrscheinlich, dass der neue Impfherd nur nach und nach sich zu seiner in der Figur vorhandenen Grösse ausgedehnt hat: das Gift wurde eine gewisse Zeit hindurch stetig importirt, aber stets in einer minimalen Menge, welche den einzelnen Zellen nach und nach zuging; der Herd setzt sich also aus einer Reihe kleiner, nach einander entstehender Herde zusammen, und wie dies auf die Bildung des neuen Stratum corneum einwirkt, ist a priori nicht zu sagen.

Nimmt man deshalb den möglichst längsten Zeitraum seit der Entstehung des neuen Impfherdes an, so kommt man auf 24 Stunden.

Hier findet man nun sämmtliche Zellen zerstört: keine einzige Zelle, kein einziger Kern haben ihre Integrität bewahrt. Die einzelnen Kernreste zeigen einen erheblich grösseren Umfang, als in dem primären Herde a., was, wie angegeben, dafür spricht, dass der Saftstrom die weitere Zerstückelung der Formen herbeiführt. Nach diesem Befunde halte ich mich zu dem Schluss berechtigt, dass die im Impfherd der ersten und zweiten Impfung gefundenen

Kern- und Zellzerstörungen wesentlich auf Rechnung der Infection, nicht der Verwundung zu setzen sind.

Es wird mithin durch die Infection zunächst das eigene selbstständige Leben der Zellen unmittelbar zerstört.

Hierbei verdient bemerkt zu werden: es gelang nicht, in dem neuen Impfherd (c.) Mikrokokken zu finden; ich habe aufmerksam nach ihnen gesucht, es wäre nicht schwer gewesen, auf den blau gefärbten Kernresten, oder zwischen denselben, selbst einzelne (violette) Mikrokokken zu unterscheiden. Ich habe keine gefunden. Ich glaube sagen zu dürfen: es waren keine vorhanden. Das neue Rete unter dem primären Impfherd war gegenüber den vorbeipassirenden Flüssigkeiten nicht dicht genug gewesen; aber es war wohl ein völlig ausreichendes Filter gegenüber den Mikrokokken. Es darf mithin gefolgert werden: bei der ersten Einwirkung des Impfgiftes, der Zerstörung der Zellen, sind die Mikrokokken nicht unmittelbar betheiligt.

2. Die nächste Wirkung des Impfgiftes besteht darin, dass der Impfbezirk bis zu einem gewissen Grade aus der Berührung mit dem allgemeinen Saftstrom ausgeschaltet wird. (Fig. 14.)

Es ist sicher, dass unmittelbar nach der Impfung eine nicht unerhebliche Hyperämie gleichmässig rings um die Impfstelle eintritt (man findet stets, auch bei oberflächlicher Impfung, einen Wall von Rundzellen dicht unter dem Rete); allein schon nach kurzer Frist ändert sich die Scene (im Gegensatz zu dem Vorgang bei einer nicht vergifteten Verletzung): Die Hyperämie hört auf, die Rundzellen und der darüber liegende Impfherd stehen nicht in demselben Grad in Connex mit dem Blutstrom wie bei einer einfachen Wunde.

Es erstreckt sich der, den Saftstrom hemmende, Einfluss des Giftes über den unmittelbaren Impfbezirk hinaus: in dem uns geläufigen, regelmässigen Ablauf der Entzündung tritt bei infectiösen Einwirkungen eine Abweichung ein (während, ungefähr gleichzeitig, innerhalb des Impfbezirkes selbst, ein beschränktes Gebiet, das der primären Necrose, von dem Saftstom vollständig abgesperrt wird).

Wir wissen nichts Sicheres über die Wege, auf welchen den einzelnen Reteschichten der von den Capillaren der Papillen aus-

tretende Saftstrom zugeführt wird (es liegt nahe, hierbei an die p. 46, Fig. 9a, erwähnten Spalträume zu denken) und ich weiss nicht zu sagen, wie die angegebene Verminderung des Saftstroms unmittelbar unter dem Impfbezirk entsteht:

Man könnte sich vorstellen, dass das Gift im Impfbezirk zugleich mit der Zerstörung der Selbstständigkeit der Zellen die feinsten zuführenden Saftwege zur Verödung bringt — hiergegen spricht, dass eine vollständige Absperrung thatsächlich doch nur in einem sehr beschränkten Gebiete (dem angeführten der primären Necrose) eintritt.

Es muss mithin sicher ein Uebergreifen der Wirkung über den unmittelbaren Impfbezirk hinaus erfolgen. Die Art dieses Uebergreifens kann man sich (entsprechend den geläufigsten Anschauungen über die Entzündung — nur mit einem Erfolge, welcher dem bei der Entzündung eintretenden entgegengesetzt ist) so vorstellen:

dass das Gift durch die Saftkanäle unverändert zu den Papillen gelangt und hier die Blutgefässe direct in dem Sinne verminderter Durchlässigkeit beeinflusst; —

oder dass das Gift vom Impfherd aus durch Vermittlung von Nerven diese Wirkung herbeiführt.

Wenn Letzteres, dann könnte es sich handeln:

um directe pathologische Reizung der Nerven; —

oder um Unterbrechung eines physiologischen Zustandes: man darf annehmen, dass in der Norm äusserst fein arbeitende Verbindungen zwischen den letzten Zellen-Territorien und den nächsten Blutgefässen bestehen; der annähernd vollständige Ausfall einer Reihe solcher Territorien (und das ist ja das erste Ergebniss der Vaccination) könnte dann von den nächsten Blutgefässen empfunden und mit verringerter Zuleitung beantwortet werden.

Die letzte Annahme scheint, abgesehen von Anderem, schon dadurch ausgeschlossen, dass bei der zweiten Impfung diese Unterbrechung des Saftstromes ausbleibt, trotzdem durch den zweiten Import der Lymphe ein gleich grosses Zellen-Territorium zerstört ist.

Ich gestatte mir nicht, noch andere vorhandene Möglichkeiten anzuführen.

Unter diesen Umständen wäre eine anatomisch nachweisbare Alteration an den Gefässen von Werth; wiederholt habe ich 24 Stun-

den nach der Impfung an den Capillaren unter dem Impfbezirk Folgendes gesehen: eine Anzahl Kerne erschien geschweift, zugespitzt, tief dunkel gefärbt (während die anderen eine gleichmässig ovale Gestalt hatten und helle Färbung zeigten); am Rande des Gefässes, anscheinend aber noch innerhalb desselben, fanden sich in einer graden Linie gelagert runde Kerne, von denen ich nicht zu entscheiden wagte, ob sie Rundzellen seien oder Bestandtheile der Wandung. Eine Vergleichung mit Schnitten der zweiten Impfung war nicht angängig: hier sind die Capillaren von Rundzellen so vollständig überdeckt, dass eine Detail-Beobachtung des Gefässrohres selbst nicht gelingt.

Eine Herabsetzung des Saftstromes, wie die hier angegebene, wird von verschiedenen Autoren als mitwirkendes Moment für die Entstehung der Infection (gewissermassen als selbstverständlich) angenommen; ich habe nicht gefunden, dass sie anderweitig thatsächlich beobachtet worden wäre.

---

3. Die Vermehrung des specifischen Giftes.

Das Pockengift tödtet die Zellen des Rete in einer uns unverständlichen Weise; die Resultate der Abimpfungen beweisen, dass die Menge des in den Impfbezirk importirten Giftes sich daselbst erheblich vermehrt.

Wenn es keine unerhebliche Nebenwirkung, sondern der wirkliche Anfang der Infection ist, dass die Zellen des Impfheerdes zerstört werden (worüber wir nur eine Vermuthung haben können), so würde sich hieran die weitere Vermuthung knüpfen, dass dort, wo die Vermehrung des Giftes am ausgedehntesten oder intensivsten erfolgt, zugleich auch die Zerstörung der ursprünglichen Zellen am stärksten erscheinen muss: das wäre mithin am Ort der primären Necrose.

Diese zweite Vermuthung kann eine irrige sein: sehr viele Versuche haben ergeben, dass specifisch-infectiöse und zu rascher Necrose führende septische Processe oft feindlich auf einander wirken. Jedes Impfgift stammt aus einem Heerde, in welchem specifische und necrotische Processe neben einander sich vollziehen; es giebt keine Methode, um festzustellen, ob beide durch ein und denselben Stoff oder durch zwei verschiedene, eng mit einander

verbundene Stoffe übertragen werden. Die letzte Annahme wird von bedeutenden Autoren als die wahrscheinlichere angesehen, welche auf diese Weise z. B. die Thatsache erklären, dass innerhalb ein und derselben Epidemie bald die septischen, bald die specifischen Processe in den Vordergrund treten. Wenn eine subjective Bemerkung gestattet ist ohne weitere weitläufige Begründung: mir ist die erstere, ältere Annahme bei der Betrachtung des Pockenprocesses die wahrscheinlichere geworden. Ich glaube, dass ein und dasselbe Gift specifische und septische Processe hervorruft, und ich glaube, dass im Impfheerd die specifische Wirkung dort am intensivsten auftrat, wo sich nach Kurzem die Necrose findet.

Der Ort dieser Necrose zeigt nun stets folgende Bedingungen vereinigt: er liegt in der unteren Hälfte des Rete, in einer gewissen Entfernung von der Impfverletzung, um einen (oder einige) scharf umrandete Mikrokokkenballen und ist umgeben von einem Gewebe, welches einen Verhornungsgrad zwischen Stratum lucidum und Stratum corneum zeigt.

Mit der stetigen Coincidenz dieser vier Befunde verträgt sich (leider) jede der drei Hauptanschauungen über die Contagion:

Die Mikrokokken erzeugen das Gift (Henle, Pasteur, Hallier, Klebs, Hüter, Cohnheim, v. Nägeli) —

oder eine organische Flüssigkeit, welche an irgend einem lebenden oder unbelebten Krümchen heftet, ist das Gift, welches in den Säften des inficirten Körpers sich „spontan" vermehrt (die Contact-Hypothese) —

oder dieses Gift wird in den umgestimmten Säften des Organismus durch Pilze vermehrt, welche ihrerseits erst durch das Gift selbst modificirt worden sind (Billroth, M. Wolff).

Es ist nicht erwiesen und durch keine der bisherigen Methoden erweislich, dass die Mikrokokken der Vaccina die Erzeuger des Giftes sind; es wird die Annahme, dass sie es wirklich sind, unter Anderem sehr nahe gelegt durch die Constanz der oben angegebenen Befunde und durch die von Chauveau unternommenen Versuche (welche in ihrer Beweiskraft allerdings dadurch beeinträchtigt werden, dass die Controle durch Nachimpfung mit unverdünnter Vaccina unterblieben ist); es wird diese Annahme ferne gerückt durch die Wahrnehmung, dass Impfversuche aus älteren Pusteln fast stets misslingen, trotzdem sich in ihnen eine so grosse

Anzahl Mikrokokken finden (Fig. 6a.) wie nur am Ende des zweiten und Anfang des dritten Tages — hier wird also dann die weitere Hypothese nöthig, dass entweder die Mikrokokken allein es doch nicht sind, oder dass sie als Organismen eine sehr labile Zusammensetzung haben. Es ist keine zufällige Combination, sondern Ausfluss der noch vorhandenen Schwäche der Pilzhypothese, dass Billroth und v. Nägeli, von so verschiedenen Ausgangspunkten aus, dennoch zu der gleichen Anschauung wie früher Hallier von der grossen Wandlungsfähigkeit der Pilze gekommen sind; mit dieser Wandlungsfähigkeit ist doch thatsächlich das Hauptgewicht auf die (nicht organisirten) Substanzen gelegt, welche die Wandlung hervorrufen und die „humores" treten wieder in den Vordergrund, welchen sie so lange dem solidis hatten einräumen müssen. Ich glaube, den Aerzten liegt der Schluss nahe: wenn die Pilze so wandlungsfähig sind, dürften sie nur einen losen Zusammenhang mit den Infectionen haben, denn die Infectionserscheinungen im thierischen Körper zeigen eine grosse Constanz der Qualität, wenn auch eine grosse Verschiedenheit in der Intensität.*)

Meine Untersuchungen haben nach dieser Richtung hin nur ein einziges sicheres Factum ergeben: Die Anfangswirkung des Giftes ist eine Zerstörung der Zellen, und hiermit vertragen sich sehr verschiedene Möglichkeiten.

Ich gestatte mir, eine derselben hier kurz anzuführen, welche von Versuchen**) datirt, zu denen ich durch experimentelle Ergebnisse Senator's***) angeregt worden war, und welche mit dem

*) Diese Constanz der Krankheitserscheinungen hebt auch Klebs (Arch. f. exp. Pathol. Bd. 13. p. 172) gegenüber H. Buchner (Milzbrand-Contagium und Heubacillen) hervor. Er erinnert zugleich an die Gefahr der Verunreinigung bei den Umzüchtungen. Soweit diese Gefahr durch Vorsicht der Technik umgangen werden kann, darf sie bei Buchner als gemieden vorausgesetzt werden; indess der Methode selbst stehen ebenso grosse Bedenken entgegen wie der fractionirten Cultur oder dem Filtriren.

**) Virch. Arch. Bd. 83. p. 139.

***) Fieberhafter Process. 1873. p. 6.

(p. 21.) angeführten Stehenbleiben des Impfherdes in einem Zwischenstadium der Verhornung zusammenhängt:

Das specifische Gift hat im thierischen Körper nur eine bestimmte Anzahl von Oertlichkeiten, in welchen es sich vermehrt. Alle Krankheiten mit fixem entogenem Contagium und die meisten Krankheiten mit flüchtigem entogenem Contagium (ich abstrahire der Kürze halber von den wenigen Ausnahmen, wie Febris recurrens und vielleicht Meningitis cerebrospinalis, für welche noch ein Zwischenglied, nämlich ein Locus primae affectionis, z. B. in der Respirationsschleimhaut eingeschoben werden müsste) haben Localisationen an der Cutis oder an Schleimhäuten, die mit der Aussenwelt in Verbindung stehen.

Bei der Localisation wird die getroffene Zelle zerstört; sie zerfällt, wie die Untersuchung an den Pocken zeigt, in feine Bruchstücke, von denen viele noch eine organisirte Structur erkennen lassen. Diese letzteren zeigen alsdann nicht das Endstadium der Entwicklung der Retezellen (die vollständige Verhornung), sondern eine Vorstufe desselben.

In dieser Vorstufe werden sie festgehalten und gelangen in die Luft, an die Wäsche, in das Trinkwasser etc.

Hiernach scheint folgende Möglichkeit vorhanden:

Das (entogene) Contagium ist als etwas vom thierischen Körper Ablösbares überhaupt nicht vorzustellen; die Uebertragung erfolgt vielmehr stets durch (grössere oder minimale) Bruchstücke einer erkrankten Zelle, deren Atome in der durch die Erkrankung bedingten Anordnung eine gewisse Zeit hindurch fixirt, also überlebend, erhalten werden, mit der (am „Lebenden" uns geläufigen) Fähigkeit, ähnliche Zellen eines anderen Körpers in gleichen Zustand zu versetzen.

Diese Hypothese verstösst, soweit meine physiologische und pathologische Kenntniss reicht, gegen keine Thatsache; sie ist überall durch Analogien gestützt (die Ueberlebensdauer der Epithelien ist uns längst geläufig), und sie erklärt alle Erscheinungen des Einzelverlaufes wie der Gesammtepidemie.

Ich brauche wohl nicht erst ausdrücklich anzuführen, dass ich derselben nicht die geringste thatsächliche Bedeutung beilege, denn sie ist in keinem Stücke erwiesen, und wenn sie erwiesen wäre, würden wir nicht viel klüger sein, denn es wäre ja Alles nur auf

das „Leben“ zurückgeschoben. Aber sie ist der Untersuchung an fast allen Punkten zugänglich, und bewahrt denjenigen, der von der Richtigkeit der Pilzhypothese nicht oder noch nicht überzeugt ist, vor der Nothwendigkeit, diese nur darum anzunehmen, weil kein anderer Weg offensteht.

Es soll sich jedoch in den folgenden Blättern von dieser Hypothese weiter keine Notiz genommen, sondern der Begriff Contagium stets in dem üblichen Sinne gebraucht werden.

---

4. Variola vaccina und Variola ovina (resp. humana).

Das vermuthlich sehr kleine Körnchen, welches bei Variola ovina und Variola humana in der Regel die Ansteckung vermittelt, gelangt auf unbekannte Weise an den unbekannten Ort, an welchem seine erste Vermehrung erfolgen kann.

Vielleicht liesse sich dieser Ort seitens derjenigen Collegen, welche häufiger Gelegenheit zur Beobachtung der Ovina haben, in folgender Weise ausfindig machen: man bindet einigen Lämmern einen Tag lang einen kleinen Sack vor, in welchem ein Stück Fell eines an Ovina leidenden eben getödteten Thieres sich befindet, oder man befestigt in einem Nasenloch jedes Thieres ein Stück einer frisch ausgeschnittenen Schafpocke für einige Tage (die Befestigung muss ohne Verwundung erfolgen); wenn man dann alle 6 oder alle 12 Stunden ein solches Thier tödtet, liesse sich vielleicht der Locus primae affectionis im Respirationskanal oder in einer Lymphdrüse ermitteln; er muss in seiner gesammten anatomischen Anordnung einem direct an der Cutis erzeugten Impfherd ähnlich sein.

In gleicher Weise liesse sich die oben unentschieden gebliebene Frage (p. 98) über die Herabsetzung der Fluxion entscheiden, entweder am Locus primae affectionis oder an den ersten Stadien der Allgemein-Eruption.

Man bezeichnete früher allgemein das Contagium der Vaccina als fix, das der Variola humana als flüchtig; diese Unterscheidung dürfte sich heut nicht mehr aufrecht halten lassen.

Chauveau, der bei allen Pockenarten einen corpusculären Character des Giftes annimmt, ist geneigt, die „flüchtige Natur“

desselben bei V. humana und ovina (d. h. die intensivere Wirksamkeit) von der grösseren Menge des in den ächten Pocken enthaltenen Giftes abzuleiten; er hatte gefunden, dass die Lymphe der Schafpocke eine 30mal so starke Verdünnung ertrage als die Kuhpocke, ehe beide an der Grenze ihrer Wirksamkeit ankämen*). Und darüber scheint allgemeine Uebereinstimmung zu herrschen, dass, wenn der corpusculären Character des Giftes angenommen wird, dies doch immerhin nicht unter ein gewisses Quantum sinken darf, wenn es bei seinem Angriff eine wirkliche Infection hervorrufen soll**).

Allein der Umstand, dass die Vaccina in den tieferen Schichten der Cutis specifische Veränderungen nicht hervorruft, die Variola humana und ovina solche aber allerdings an diesem Orte und in anderen Organen erzeugt, ist nach meiner Meinung nicht durch quantitative Verhältnisse zu erklären, sondern nur durch eine qualitativ verschiedene Ansiedelungsfähigkeit, welches dem einen Gift einen sehr verschiedenartigen Boden gestattet, das andere nur auf eine einzige Scholle anweist. In einem Impfzimmer, in welchem innerhalb 1—2 Stunden 100—200 Kinder geimpft werden, findet sich voraussichtlich von dem Contagium der Vaccina in der Luft eine ebenso grosse Menge, wie sie von einem Variolakranken ausgeht, in dessen Zimmer sich ein Individuum durch kurzen Aufenthalt ansteckt. Dieses fasst Boden im Respirationstractus, in einer Lymphdrüse oder anderswo; jenes nicht; ferner: das auf diese Weise eventuell aufgenommene corpusculäre Gift der Vaccina vermag sich, während es im Blute kreist, auch nicht in der Cutis des noch ungeimpften Kindes anzusiedeln (hierbei mag jedoch die Quantität entscheidend sein).

Es hat sich ergeben (p. 78), dass die Mikrokokken der Vaccina: Protoplasmafärbung annehmen, die Mikrokokken der Ovina: Kernfärbung. Bei unserer Unkenntniss über die Bedeutung der Mikrokokken für die Infection und über die, der verschiedenen Färbung zu Grunde liegenden, chemischen Qualitäten fehlt jede Einsicht, ob die verschiedenen Qualitäten der beiden Gifte irgendwie durch diese Färbungsdifferenzen angedeutet werden;

*) Stricker, Allgem, Pathol. I. p. 113.

**) Rindfleisch, Verhandl. d. Ges. zu Würzburg. Bd. 13. Anh. p. V.

will man sie in Zusammenhang bringen, so kann man sich vorstellen, dass die, Kernfärbung zeigende, Variola ovina (entsprechend der grösseren Resistenz des Kerns gegen verschiedene Chemicalien — grösser im Verhältniss zu der des Protoplasma) auch resistenter ist gegen den Einfluss verschiedener Organsäfte und hierdurch befähigt, eine Allgemein-Eruption hervorzurufen; die weniger Resistenz zeigende Vaccina hingegen nur eine beschränkte Ansiedlungsfähigkeit hat. Es liegt dann nahe (wie bereits p. 82 erwähnt) anzunehmen, dass z. B. die im Organismus vorhandenen schwachen Säuren wohl im Stande sind, die Mikrokokken der Vaccina zu zerstören, wie schwache Säuren das Protoplasma der Zellen sehr erheblich auflockern, während sie die Kerne (und dem entsprechend auch die Mikrokokken der Ovina) viel weniger angreifen.

---

5. Die Incubation.

Die verschiedenen Vorstellungen über den Vorgang der Incubation lassen sich folgendermaassen zusammenfassen:

1. Das Gift kommt in wirksamer Form, aber ungenügender Menge in den Körper; während der Incubation vermehrt es sich. Hiergegen scheint zu sprechen: wenn man einen feinen Stich mit der armirten Nadel macht und an einer anderen Stelle vielfache Kreuzschnitte mit möglichst reicher Imprägnirung, so kürzt man im zweiten Fall die Incubation nicht ab. Und ferner: ob man einem Kalbe 2 Pusteln anlegt oder 40, hat auf die Zeit des Eintritts der Allgemeinerscheinungen (wo diese überhaupt sich als Fieber oder Verdauungsstörungen constatiren lassen) keinen Einfluss.

Andererseits kann man sich vorstellen: die Menge des Giftes, welche in einer Impfpustel gebildet wird, sei so ausserordentlich gross, dass das Quantum Gift, welches durch 40 Impfstiche importirt wird, hiergegen verschwinde.

2. Das Gift kommt in genügender (oder ungenügender) Menge aber in unwirksamer Form in den Organismus: es muss erst weitere Entwicklungsstufen durchmachen. Die Parasitentheorie beruft sich hierbei auf die Erfahrungen der Invasionskrankheiten (Darmtrichinen und Muskeltrichinen, Finne und Bandwurm).

Gebietet die Vorsicht, sich nur an das zu halten, was die

Beobachtung thatsächlich zeigt, so finden wir für die Mikrokokken keine weiteren Entwicklungsstufen (von den runden Flecken, welche p. 76 erwähnt sind und den Figuren: Fig. 6. c., p. 59. als vieldeutigen oder schwer zu deutenden Befunden muss Abstand genommen werden). Wir finden allerdings Verdichtungen der Zusammenlagerung; in der inficirenden Lymphe: nur einzelne Kokken — in der Pustel: Haufen und Ballen; und es ist, wie angeführt (p. 104) allgemeine Annahme, dass hier die Conglomerirung eine qualitative Bedingung der Wirksamkeit überhaupt darstellt. Allein die Conglomerirung erfolgt schon nach wenigen Stunden und die Incubation dauert mehrere Tage.

Ich gestatte mir, hier diejenigen Anschauungen auszusprechen, welche sich mir aus der Beobachtung des Verlaufs und nach den mikroskopischen Präparaten allmälig gebildet haben; in dem Bewusstsein, dass der Leser sie an mehreren Stellen als willkürliche bezeichnen darf (selbstverständlich bedeutet Incubation ja nicht Unwirksamkeit überhaupt, sondern nur die Wirksamkeit bis zum Eintritt gröberer Veränderungen):

Das Gift zerstört die getroffenen Zellen; die specifische Art und Weise, in welcher diese Zerstörung erfolgt, kennen wir nicht; das Resultat des Zerstörtseins hat nichts Specifisches; vermuthlich hat das Scharlachgift und Maserngift und sicherlich haben Tartarus stibiatus, Oleum Sinapis und Oleum Crotonis die gleiche Endwirkung. Das Characteristische des Processes liegt entweder darin, dass der importirte Stoff sich in unveränderter Qualität innerhalb des zerstörten Gewebes vermehrt und nun auf Gefässe und Temperatur einwirkt; oder dass er den Zellen einen Stoff entzieht, den er für sich verbraucht, und dass die nun übrig bleibenden Zellreste durch ihre in sich erfolgende Umsetzung die weiteren schädlichen Stoffe erzeugen.

Wenn die weiteren Wirkungen nur von der gesteigerten Menge des unveränderten Giftes abhingen, so liesse sich eine Verkürzung der „Incubation“ erwarten bezüglich des localen Verlaufs durch Deponirung einer etwa 100—200 mal so grossen Masse und bezüglich des allgemeinen Verlaufs durch Anlegen einer viel grösseren Anzahl von Infectionsherden. Diese Verkürzung tritt wie oben angegeben aber nicht ein.

Wenn die erste dieser weiteren Wirkungen, nämlich die Herab-

setzung des Saftstromes, von der Einwirkung des unveränderten Giftes abhinge, so würde sie voraussichtlich früher eintreten, wenn man den Impfstich etwas tiefer bis unmittelbar an die Gefässe anlegte. Die allgemeine Erfahrung der Impfärzte hat das Gegentheil gelehrt: legt man den Schnitt tiefer, so bleibt der specifische Process vielfach aus, und zwar nicht blos dann, wenn eine etwas stärkere Blutung das Gift wieder herausspült, sondern auch wenn die Blutung sich auf das gewöhnliche kleine Tröpfchen beschränkt oder ganz ausbleibt.

Die herabsetzende Wirkung auf den Blutstrom zeigt sich, wie man auch die Impfverletzung anlegt, erst am Ende des ersten Tages und dauert 1—2 Tage an; daraus muss geschlossen werden: das Impfgift selbst verändert sich zu einem Stoff, welcher diese Wirkung auf die Gefässe hat — oder aus den zerstörten Zellen entwickelt sich ein Stoff von dieser Wirksamkeit.

Das Schlangengift scheint (soweit die Berichte ein Urtheil gestattet) direct ebenso die Blutgefässe zur Functionsunfähigkeit wie die getroffenen Zellen zum Tode zu bringen.

Der Umstand, dass im thierischen Körper normaler Weise Stoffe gebildet werden, welche auf die Blutgefässe einwirken (Menstruation) — dass ferner die Analogie gestattet scheint: die vielfach vermuthete Herabsetzung des Saftstroms bei den so verschiedenartigen Infectionen finde wirklich statt — macht mir die Annahme wahrscheinlicher: die Wirkung auf die Gefässe entsteht bei der Vaccination durch die Abspaltungsproducte des Rete, nicht durch eine weitere Umwandlung des Impfgiftes in sich.

(Die Frage, ob der betreffende Stoff zunächst die Nerven oder sogleich direct die Gefässe beeinflusst, kehrt ja bei jeder Annahme in gleicher Weise wieder, kann also im vorliegenden Fall übergangen werden; zumal wir sie nur aufwerfen, nicht entscheiden können.)

Das Impfgift, welches wir bei der Vaccination übertragen, ist ein Gemisch des specifischen Giftes, der Zerfallsproducte des Rete und anderer aus dem Kreislauf gelieferter Stoffe; ich habe keine Versuche darüber gemacht, wie die Temperatur sich verhält, wenn man einem Schaf ein gewisses Quantum Ovinabläscheninhalt in die Venen injicirt, weil ein eindeutiger Erfolg einer solchen Versuchs-

anordnung nicht zu erreichen ist (es ist bekannt: Injection indifferenter Stoffe in die Venen macht zuweilen Fieber; Injection von einfach „zymotischen“ Stoffen macht Fieber). Die Deutung der sonstigen Beobachtungen bezüglich des Fiebers ist ebenfalls zweifelhaft; jedoch halte ich für sicher: das Impfgift im unveränderten Zustande wirkt bezüglich der Temperatur nicht anders als bezüglich der Gefässe; die Temperaturerhöhung beginnt bei der Vaccination etwa um dieselbe Zeit, da die Herabsetzung des Blutstroms in eine erhöhte Fluxion umschlägt; aus dem Impfbezirk werden um diese Zeit in die allgemeine Circulation sowohl die specifischen Stoffe als die Zerfallsproducte der Retezellen eingeführt; auf Rechnung welcher von beiden Stoffen die Temperaturerhöhung zu setzen ist, lässt sich nicht entscheiden. Einigen Anhalt scheint der Verlauf der Variola ovina und humana bei der gewöhnlichen Art der Ansteckung zu geben: hier brechen aus dem unbekannten Ort der ersten Infection die specifischen Stoffe und die Fieber erzeugeuden vermuthlich zu gleicher Zeit in den allgemeinen Kreislauf ein; aus den hier mitgetheilten Befunden und aus denen von Klein darf gefolgert werden, dass hierbei die Ansiedelung der die allgemeine Eruption erzeugenden Keime und die Erhöhung der Temperatur auch thatsächlich zu gleicher Zeit erfolgt. Nun befinden sich aber, wie die Vergleichung zwischen Vaccina und Ovina ergiebt, die specifischen Stoffe (bei dem gewöhnlichen Verlauf der Ovina) zur Zeit der Ansiedelung in der Cutis etwa in demselben Stadium wie die specifischen Stoffe der Vaccina zur Zeit der geeigneten Uebertragung für die Abimpfung — um diese Zeit haben sie aber wie angeführt keinen Eiufluss auf die Blutgefässe oder auf die Temperatur; — es liegt daher näher, anzunehmen, dass die Wirkung auf die Temperatur (ebenso wie die auf die Blutgefässe) von den Zersetzungsproducten des locus primae affectionis resp. der Retezellen des Impfheerdes ausgeht.

Gegen eine stufenartige Entwicklung des specifischen Impfgiftes scheint auch die Thatsache zu sprechen, dass beim Abimpfen aus Pocken von verschiedenem Alter die Entwicklung der neu angelegten Pocke am anderen Individuum doch stets ungefähr die gleiche Zeit braucht, falls sie überhaupt zu Stande kommt; dass hingegen eine stufenartige Veränderung an den zerstörten

Retezellen eintritt, wird durch die eintretende Necrose und durch die verschiedenen Stadien der Verhornung erwiesen.

Mir ist die Annahme wahrscheinlich geworden, dass sowohl die specifischen Stoffe, als auch die auf die Gefässe und auf die Temperatur einwirkenden am ungestörtesten sich entwickeln, wo diese Entwicklung in einer verhältnissmässig weniger zerstörten Zelle vor sich gehen kann; so erkläre ich mir die Entstehung der primären Necrose. Indess, dies ist schon weiteres Detail; ich gestatte mir nicht, dasselbe auszuführen.

Ich muss anheimstellen, in wie weit die vorstehenden Angaben den Leser geneigt machen, mit mir die Wirkung auf die Gefässe und auf die Temperatur nicht direct von dem specifischen Gift sondern von den Abspaltungs- und Zerfallsproducten des Rete abzuleiten.

Zweiter Abschnitt.

Die zweite Impfung.

Ich gestatte mir nochmals die Vorbemerkung: es sind hier nur die Befunde von solchen Thieren berücksichtigt, bei welchen durch den Gesammtverlauf der ersten und der zweiten Impfung und die Ergebnisse der mikroskopischen Untersuchung beider festgestellt worden war, dass die erste Impfung Immunität erzeugt hatte.

Fünfzehn Stunden nach der zweiten Impfung.

In einem mikroskopischen Schnitt einer Impfstelle 15 Stunden nach der zweiten Imgfung findet man (analog dem Befunde bei der ersten Impfung) im grossen Ganzen gleichfalls 3 Zonen: nach Innen die specifische Impfzone mit den Kernresten und den Mikrokokken, nach Aussen die Zonen der trüben Schwellung und der Reizung.

Allein es zeigen sich hierbei folgende Unterschiede:

1. Die Zone der trüben Schwellung ist sehr schmal und fehlt oft ganz.

2. Die Reizungszone ist sehr ausgedehnt; Zellen in dem früher (p. 39, Fig. 2) geschilderten Zustande fehlen gänzlich oder sind nur vereinzelt vorhanden. Das Protoplasma der Zellen der Reizungszone (Fig. 10) nimmt bei der angegebenen Methylbehandlung eine schwach rosige Färbung an. Die äusseren Begrenzungsconturen der

Zellen sind als solche auch hier (bei Härtung in Alkohol) nicht zu erkennen.

3. Der untere Rand der Impfzone ist wie bei der ersten Impfung von einem dichten Kranz von Rundzellen umgeben; aber während bei der ersten Impfung unterhalb dieses Kranzes die Rundzellen nur sehr spärlich sich finden (Fig. 14), ziehen sie hier tief ins Gewebe der Cutis hinein (Fig. 15).

4. Der Impfbezirk ist nicht verhornt mit Ausnahme einiger Stellen, die vom Stratum corneum aus als kürzere oder längere Zapfen in den Impfbezirk sich hinein erstrecken oder als Streifen parallel dem Stratum corneum verlaufen.

Von den Details soll hier nur das Nothwendigste angegeben werden:

1. Die Impfzone.

Sie ist erfüllt von den Kernrestfiguren (Fig. 10 a), von welchen bezüglich ihrer Gestalt und ihres Verhaltens gegen Farbstoffe Unterschiede gegen die erste Impfung nicht aufzufinden sind; nur sind die Formen im centralen Theil des Impfbezirks im Ganzen etwas kleiner als im peripheren Theil.

Die Grundsubstanz, in welche diese Kernreste eingebettet sind, zeigt bei der ersten Impfung um diese Zeit bereits einen solchen Grad von Verhornung, das bei Anwendung von Methyl-Violett allein oder in Verbindung mit Pikrinsäure (p. 19) die ganze Zone die Reaction der Huxley'schen Schicht der inneren Wurzelscheide zeigt: eine violette, beziehentlich pensée oder (bei Ueberfärben mit Pikrin) gelbbraune Farbe. Bei der zweiten Impfung haftet das Pikrin in dieser Grundsubstanz so wenig fest, dass es nach kurzem Auswaschen daraus schwindet, während in den tiefer gelegenen Haarbälgen desselben Präparates die Huxley'sche Schicht der inneren Wurzelscheide noch tief gelbbraun gefärbt ist; bei blosser Anwendung von Methylviolett zeigen einzelne Partien die tief violette (Verhornungs-) Farbe (nahe am Stratum corneum) theils als eine schmale Schicht parallel demselben, theils kurze, unregelmässig begrenzte Streifen, welche von der Hornschicht der Cutis eine kurze Strecke in den Impfbezirk hineingehen. Es gelang nicht, zu erkennen, dass diese

letzteren Zapfen mit den Ausmündungen von Haarbälgen oder Drüsen irgend eine locale Beziehung hätten, und es ist übrigens bekannt*), dass solche streifigen Figuren im Stratum corneum bei Anwendung von Methylviolett keine sichere Deutung zulassen. Der bei Weitem grösste Theil des Impfbezirks zeigt keine Verhornungs-Reaction.

Mikrokokken finden sich in grösseren Ansammlungen hauptsächlich an der oberen Decke des Impfbezirks: an den beschriebenen Ausbuchtungen des Stratum lucidum nach dem Stratum corneum hin; sehr ausnahmsweise in der tieferen Region des Impfbezirkes als scharf umschriebene Ballen (nach meiner Meinuug alsdann in einem annähernd unversehrt erhaltenen Kern (Fig. 13 e); häufiger in den Lymphräumen des Haarbalges (Fig. 13 d). — Die Mikrokokken zeigen auch hier die violette (Protoplasma-) Farbe (nach Anwendung von Methylviolett).

Bei der ersten Impfung wird nach Anwendung von Methylviolett das Auffinden der Mikrokokken dadurch sehr erschwert, dass die (halb) verhornten Partien die gleiche, nur etwas weniger intensive Färbungsnüance zeigen wie die Mikrokokken; es bedarf zu ihrem Auffinden der besten Hülfsmittel; bei der zweiten Impfung hingegen heben sich die violetten Mikrokokken von den blau gefärbtenKernrestfiguren und dem gar nicht oder schwach blaugrau gefärbten Grunde gut ab, so dass man sie ohne Immersion auffinden kann; nur diejenigen Haufen, welche am oberen Rande liegen, lassen sich in dieser Weise (wegen der vorhandenen Verhornung) nicht auflösen.

2. Die Zone der trüben Schwellung.

Wie angegeben, fehlt sie zuweilen. Wo sie vorhanden, ist sie stets erheblich schmaler als bei der ersten Impfung; es ist in der Regel ohne Immersion zu erkennen, dass die Kerne in den Zellen nicht fehlen, und dass nur die, sonst zwischen Kern und Protoplasma vorhandene, Differenz der Aufnahmefähigkeit für Farbstoffe hier fast ganz geschwunden ist.

Auf der Grenze zwischen Impfbezirk und Zone der trüben Schwellung oder vollständig innerhalb der Impfzone finden sich, ebenso wie bei der ersten Impfung (Fig. 1 k., p. 14), 1 oder 2

*) Unna: Arch. f. mikrosk. Anat. Bd. 12. p. 734.

ovale Stellen, die in ihrem der Oberfläche ungefähr parallelen Längsdurchmesser 40 bis 80 μ., in ihrem Höhendurchmesser 16 bis 40 μ. gross sind, bei der Färbung mit Methylviolett eine dunkelviolette Farbe zeigen und oft von einer hellen gelblichen Zone umgeben sind; in dieser Zone finden sich mehrfach runde unversehrte Kerne, die 3 bis 4 μ. Durchmesser haben und in ihrer ganzen Ausdehnung und Tiefe gleichmässig dunkelblau gefärbt sind.

3. Die Reizungszone.

Characteristisch für diese Zone ist die verhältnissmässig grosse Gleichmässigkeit des Zustandes, in welchem sich die Zellen befinden: die einzelnen Zellen sind vergrössert, an der Vergrösserung nehmen Kern und Protoplasma in gleicher Weise Theil (nirgends dicht an einander gelagerte Kerne mit schmalem Protoplasmasaum wie bei der ersten Impfung); das Protoplasma nimmt bei Färbung mit Methylvioiett eine rosige Färbung an (Fig. 10. b.).

Sehr selten sind die Kerne geschrumpft; fast nirgends eine Lückenbildung zwischen Kern und Protoplasma.

Die Form der Kerne ist meist gleichmässig oval; in jedem Kern zeigt sich eine grössere Anzahl gefärbter Punkte.

In einzelnen Pocken findet man in dieser Zone einen oder zwei grössere, oval umgrenzte Hohlräume (Fig. 10. c.), 30 bis 40 μ. lang und etwa halb so breit. Solche Hohlräume sind mehrfach beschrieben (z. B. Weigert, Pocken, Taf. II, Fig. 8. b.): die Autoren deuten sie als vielkernige Zellen; meine Befunde legen mir die Annahme näher, dass es sich um Lücken handelt, welche durch die Intensität des Saftstromes der Reizungszone in das Protoplasma gerissen sind; ich habe z. B. an der Pocke, von welcher die Abbildung Fig. 10. herrührt, diese Lücke an mehreren Schnitten verfolgen können: an einem ging die Lücke unmittelbar in die Impfzone über. — In der Lücke findet man Gebilde, bei welchen nach ihrem optischen Verhalten und ihrer Färbungsfähigkeit die Willkür des Beobachters sich nicht ausschliessen lässt, ob es Retezellkerne oder Rundzellkerne sein sollen; da das Pro et Contra für den Process unwesentlich erscheint, unterlasse ich Angabe der Details.

4. Der bindegewebige Theil der Cutis.

Ein grosser Unterschied zwischen der ersten und zweiten Impfung zeigt sich darin, dass bei der zweiten Impfung eine sehr

grosse Anzahl von Rundzellen im Gewebe vorhanden ist: es gleicht hier das Bild 15 Stunden nach der zweiten Impfung demjenigen, welches man von der ersten Impfung gegen Ablauf des vierten Tages bekommt.

Die p. 27 angegebene Tendenz zur Loslösung des ganzen mittleren Theils des Impfherdes (Fig. 1, seitlich von d.) findet sich auch bei der zweiten Impfung.

Vierzig Stunden nach der zweiten Impfung.

Die Imfzone ist im Verhältniss zum ersten Tage vergrössert; nicht durch Uebergreifen des Processes auf eine vorher intacte Region, sondern passiv durch Aufquellung des gleich in den ersten Stunden gebildeten Herdes. Die Aufquellung erstreckt sich bis auf das Stratum corneum: die mehrfach erwähnten Einbuchtungen des Stratum lucidum nach dem Stratum corneum hin (Fig. 13. c.) sind verstrichen und es finden sich daselbst keine Mikrokokken mehr.

Die Kernreste, welche den Impfbezirk erfüllen, sind kleiner als 24 Stunden vorher (Fig. 13).

Mikrokokken finden sich im Impfbezirk jetzt nur in annähernd unversehrten Kernhüllen und in den Lymphgängen der Haarbälge (Fig. 13. e. u. d.),

Die mehrfach erwähnten, eigenthümlich gestalteten Stellen der Impfzone (Fig. 1. k.) haben um diese Zeit eine Veränderung erfahren: sie zeigten bei der ersten Impfung etwa bis zum vierten Tage, bei der zweiten Impfung etwa bis zum Ende des ersten Tages bei Anwendung von Methylviolett eine rothviolette Farbe, ähnlich derjenigen des mehrfach erwähnten schmalen Streifens zwischen Stratum lucidum und Stratum corneum; — 40 Stunden nach der zweiten Impfung nimmt die Stelle keinen Farbstoff mehr an: sie erscheint weisslich-gelblich, eine Farbe zwischen der eines frisch gebildeten Stratum corneum (bevor dasselbe genügend verdichtet ist, um eine nennenswerthe Doppelbrechung zu zeigen) und der Farbe von necrotisch gewordenem Gewebe; — von diesem gelblichen Fleck aus zieht nach abwärts und schräg zur Oberfläche der Cutis ein kanalartiges Gebilde, das mit feinen faserstoffgerinnsel-

artigen Fäden erfüllt ist und unmittelbar über dem neu gebildeten Rete der Reizungszone endigt; die Breite dieses Canals beträgt 30 bis 45 μ., seine Länge kann 400 μ. und darüber betragen, ist jedoch in der Regel kürzer.

Ich neige zu der Annahme: diese eigenthümlich gefärbte ovale Stelle in jedem Impfbezirk bezeichnet den Ort, an welchem die giftige Flüssigkeit zunächst in die Lymphgänge eingebrochen ist. Die Anfangswirkung auf die Lymphgänge selbst gestaltet sich in beiden Impfungen gleich; aber sehr bald tritt bei der zweiten Impfung eine Gerinnung ein, welche ich bei der ersten Impfung nicht wahrnehmen konnte. Ich habe keinen Anhalt zur Beantwortung der Frage finden können, ob diese Gerinnung bei der zweiten Impfung davon abhängt, dass im zweiten Impfherd sich qualitativ andere Stoffe bilden als im ersten oder ob eine Umstimmung der Lymphgefässe selbst stattgefunden hat; die letzte Annahme klingt abenteuerlich, ist jedoch thatsächlich nicht ganz abzuweisen; für die erste Annahme spricht, dass eine solche qualitative Verschiedenheit der beiden Impfherde besteht.

Von der Zone der trüben Schwellung findet man in der Regel keine Andeutung mehr. An der Stelle, an welcher man die Zone erwarten dürfte, zeigt sich ein ovaler Herd 80 bis 100 μ. lang und etwa halb so hoch, der von dem über ihm liegenden Impfherd durch einen 1 bis 4 μ. breiten Saum geschieden ist; dieser Saum zeigt im polarisirten Licht eine sehr schwache Doppelbrechung; in diesem ovalen Herd findet sich eine grössere Anzahl annähernd unversehrter Kerne (während der benachbarte Impfherd nur Kerndetritus zeigt); von dem Protoplasma lassen sich nur Spuren nachweisen. Der untere Rand des Herdes hängt unmittelbar zusammen mit dem Stratum corneum des unter dem Herde neu gebildeten Rete.

Mir ist nicht zweifelhaft, dass dieser ovale Herd eine zweite Selbstinfection darstellt, analog der p. 95, Fig. 7. und 8. c. geschilderten. Es würde für die Theorie des Processes von Werth gewesen sein, festzustellen, ob die hier vorgefundene verhältnissmässig grosse Unversehrtheit der Kerne abhängt von einer zunehmenden Unempfindlichkeit des Rete gegen das Impfgift — oder von der starken Verdünnung des Impfgiftes in dem stark fluxionirten Impfherd — oder davon, dass das Impfgift auf Zellen

traf, die vorher im Zustand der trüben Schwellung sich befunden haben. In einzelnen Präparaten findet man um diese Zeit Andeutungen einer Zone im Zustand der trüben Schwellung (in den meisten Präparaten fehlt eine solche Zone) — ob diese, selten auftretenden Herde gerade auf den Rest einer solchen Zone gepfropft worden sind, lässt sich nicht feststellen. Auch der Umstand gewährt hierfür keinen Anhalt, dass ein solcher neuer Infectionsherd sich nur auf einer Seite des Präparates findet; denn es finden sich oft auch die Andeutungen von trüber Schwellung nur auf einer Seite.

Die Zone der Reizung ist erheblich ausgedehnter als fünfzehn Stunden nach der Impfung; sie kann 3 bis 4 Mm. betragen; wo sie diese grössere Breite hat, findet dieselbe sich gewöhnlich nur auf einer Seite des Präparates, auf der anderen ist sie beträchtlich schmaler; es findet sich dann auch meist auf der schmaleren Seite ein Streifen des Gewebes im Zustand der trüben Schwellung, was, wie früher angegeben, dafür zu sprechen scheint, dass dieser Zustand bis zu einem gewissen Grade ein Schutzmittel für das jenseits liegende Gewebe ist; allerdings ist die andere Deutung auch möglich (doch mir weniger wahrscheinlich), dass dort, wo eine breitere Zone sich im Zustand der Reizung zeigt, zugleich diese Reizung eine grössere Intensität besessen und die Zellen der trüben Schwellung ihres eigenthümlichen Zustandes, wenigstens für unsere bisherigen Erkennungsmethoden, entkleidet haben mag (cfr. p. 49).

Eine Dickenzunahme des Rete dieser Zone durch Vermehrung der Zahl der über einander liegenden Zellen ist nicht zu constatiren; die einzelnen Zellen sind vergrössert: Zelle und Protoplasma in gleichem Grade; es unterscheidet sich mithin diese Zone der des vorhergehenden Tages im Ganzen nur durch ihre grössere von Ausdehnung.

Ein Punkt verdient jedoch hier angegeben zu werden: das um diese Zeit häufigere Auftreten von kurzen „Kernfasern“ in einzelnen Kerngruppen (Fig. 11). Wie schon mehrfach angedeutet worden ist und p. 127 und weiterhin noch im Zusammenhange besprochen werden wird, ergiebt sich aus dem Gesammtbefunde der ersten und zweiten Impfung, dass das Impfgift bei der ersten Impfung auf die benachbarten Zellen, Gefässe und Nerven einen „lähmenden“ Einfluss ausübt, bei der zweiten Impfung einen „reizenden“. Nach-

dem dies erkannt war, lag der Versuch nahe, die an den Reizungs-Zellen beider Impfungen beobachteten Erscheinungen von diesem Gesichtspunkt der „Lähmung“ und „Reizung“ aus zu betrachten. Am Ende des zweiten Tages der zweiten Impfung zeigen nun die Kerne der Reizungszone eine grosse Anzahl feiner Körner, neben diesen öfter: breitere Anhäufungen tingirbarer Substanz (Fig. 11. b., Fig. 16. b.), von welchen sich alsdann zugleich nachweisen lässt, dass sie etwa ein Drittel der Gesammttiefe des Kernes haben; endlich kurze feine Fäden (Fig. 11. a.).

Die Arbeiten von Eberth, Schleicher, Flemming, Mayzl, Peremeschko, Klein und Arnold innerhalb der letzten sechs Jahre über die Structur des Kerns stimmen darin überein, dass die breiteren Flecke als „Kernkörperchen“ gedeutet werden; Körner von der Breite der Fasern deutet Flemming*) stets als optische Durchschnitte der Fasern; die Existenz der Fasern wird von den genannten Autoren als ganz unzweifelhaft behauptet. Arndt**) bestreitet entschieden die Existenz von Fasern, hält dieselben für Scheinbilder der Körner, aus denen nach seinen Annahmen alle thierischen Gewebe conglomerirt sind. Bei der zuversichtlichen Selbstständigkeit dieses letzten Beobachters und bei der Wichtigkeit, welche diese Befunde für die Deutung der Intensität der Reizung haben konnten, versuchte ich, mir eine eigene Ansicht zu bilden. Es gelang mir nicht, über die Vorfrage hinauszukommen, in wie weit die schwachen Erhärtungsmittel bei den Warmblütern einen Rückschluss auf die Erscheinungen intra vitam gestatten: die Veränderung an den Zellen der Warmblüter erfolgt so schnell, dass ich verhältnissmässig noch das grössere Vertrauen zu den Bildern nach rascher Abtödtung (durch absoluten Alkohl) habe.

Nach einer solchen Abtödtung habe ich nun Retezellen, in welchen die Kernfasern länger und schärfer ausgeprägt gewesen wären, als Fig. 11. a. zeigt, nicht gesehen; hingegen die hier gezeichneten sah ich in der Regel innerhalb kleiner Zellenterritorien, während die dicht daneben liegenden Zellenterritorien nur Körner enthielten: hier glaube ich sagen zu dürfen, dass die von Arndt vorausgesetzte „falsche optische Deutung“ ausgeschlossen werden kann;

---

*) W. Flemming, Arch. f. mikrosc. Anat. Bd. 18. Taf. VIII. Fig. 18.
**) Virchow's Arch. Bd. 83.

wenn das Vorhandensein der Körner allein die Ursache einer solchen Täuschung gewesen wäre, dann liesse sich schwer verstehen, warum diese Täuschung nur in der einen Zellgruppe sich hätte geltend machen sollen. Ich halte daher die Existenz wirklicher Fäden (wenigstens an den Präparaten) für erwiesen; (von Arnold*) finde ich eine ähnliche Zeichnung bei der Untersuchung frischer Zellen aus Tumoren angegeben; nach Anwendung von Safranin fand Arnold sogleich viel zahlreichere Fasern, was denn freilich die Deutung der Verhältnisse intra vitam erschwert und zu Gunsten Arndt's spricht.)

Ohne dass ich mir den Schluss erlaube: es seien die eben bezeichneten Fasern wirklich schon intra vitam als solche vorhanden gewesen, halte ich mich doch zu der Folgerung berechtigt, dass die Zellen der Reizungszone gegen Ende des zweiten Tages sich in einem besonderen (zur Erzeugung von Fasern post mortem disponirenden) Zustande befinden, welchen ich in der ersten Impfung nicht gefunden habe; ich meine nicht einen „specifischen" Zustand, sondern einen mit einem gewissen Stadium und einer gewissen Art der „Entzündung" zusammenhängenden. Nach den Untersuchungen von Klein**) lag es nahe, am fünften oder sechsten Tage der ersten Impfung (zu welcher Zeit eine sehr massenhafte Vermehrung der Retezellen erfolgt) gleichfalls nach Fasern in den Kernen zu suchen: ich habe keine gefunden, habe jedoch auch hier nur die Härtung der Ausschnitte in Alkohol vorgenommen.

Für die Rückdeutung aus den gefärbten Bildern auf den ursprünglichen Zustand beziehe ich mich auf eine Bemerkung von Flemming***): „Aus meiner Darstellung folgt, dass das Chromatin (d. i. diejenige Substanz im Zellkern, welche bei den als Kerntinctionen bekannten Behandlungen mit Farbstoffen die Farbe aufnimmt) durch den ganzen ruhenden Kern vertheilt ist, zwar vorwiegend in den Nucleolen, dem Netzwerk und der Membran, aber auch in der Zwischensubstanz; während es bei der Kerntheilung sich lediglich in den Fadenfiguren ansammelt." Bei

*) Virchow's Arch. 1879. Bd. 78. p. 279. Taf. V. Fig. 1, 2.

**) Quart. Journ. ef microsc. science. 1879. July.

***) Arch. f. mikrosc. Anat. Bd. 18. p. 158.

den Zielpunkten meiner Arbeit kam es mir darauf an, ob die verschiedene „Anordnung“ der färbbaren Substanz in den Kernen (nicht sowohl mit den verschiedenen Entwickelungsepochen der Theilung als vielmehr) mit den einzelnen Stadien resp. Arten der Entzündung in so festem Verhältniss stehe, dass sie für die Diagnostik sich verwerthen lasse? Ich glaube diese Frage bejahen zu können, doch ist meine Detailausbeute sehr gering. Sie lautet: je lebenskräftiger der Kern den Entzündungsursachen gegenüber sich verhält, desto feiner sind die Punkte oder Linien, welche Farbstoff aufnehmen; mit abnehmender Lebenskräftigkeit erscheinen (nach allen Dimensionen:) breitere Flecke und in der trüben Schwellung und den Anfängen der Coagulationsnecrose, in welchen die Lebensfähigkeit der Kerne erloschen ist, färben sie sich in toto (doch mit veränderter Nuance).

Viel feiner und doch zugleich sicherer sind die Differenzen im Protoplasma: das gesunde erscheint schwach blau, das mässig gereizte rosaviolett, bei stärkerer Reizung schwindet das Rosa und das Violett wird zugleich tiefer (schon bei geringer Uebung kann man aus der Intensität des Violett erkennen, ob es sich um Zellen handelt, welche die Entzündung würden überstanden haben, oder um solche, welche ihr bereits zu erliegen anfingen) und die in der Entzündung absterbende oder eben abgestorbene Zelle bekommt eine blaugraue Farbe.

Solche Bestimmungen haben natürlich stets einen subjectiven Character und ich erlaube mir dieselben nur darum anzugeben, weil ich selbst ein dringendes Bedürfniss nach einem solchen Orientirungsmittel hatte und in der Literatnr keines angegeben fand. Ich habe aber die Vormeinung, dass viele Beobachter einen objectiv viel brauchbareren Massstab als den angegebenen besitzen, dass sich vielleicht in den pathologischen Instituten gute Methoden bereits traditionell fixirt haben, ohne dass Notizen darüber zur Veröffentlichung gekommen wären. Vielleicht giebt meine Mittheilung hierzu Veranlassung.

Ausgang des dritten Tages nach der zweiten Impfung.

Im Impfbezirk ist die auffälligste Erscheinung, dass die unregelmässigen Kernrestfiguren fast ganz geschwunden sind und dass sich dafür eine grosse Anzahl ganz (oder annähernd) unversehrter Kerne finden; diese sind theils kugelförmig (Durchmesser 2 bis 3,5, ausnahmsweise bis 4 μ.), theils Bruchstücke von Kugeln und dann liegen die Bruchstücke dicht neben einander und meist kreisförmig gruppirt: der centrale Theil des Kreises ist nach Farbstoffanwendung ungefärbt; man erhält Bilder, als läge im Gewebe ein Kranz von Rundzellen, deren Kerne in Zertheilung verfallen waren oder als hätten sich aus dem Protoplasma der einzelnen Zellen um den Kern (der seine Tingirungsfähigkeit eingebüsst) neue Kernmassen gebildet. Dieser schon mehrfach in diesem Aufsatz gestreiften Frage lässt sich in diesem Stadium des Processes am allerwenigsten irgend wie näher treten, weil sich jetzt alle möglichen Stadien der Zellveränderung hier im engen Raume neben einander finden.

Auffällig ist ferner, dass erheblich deutlicher als einen oder zwei Tage vorher sich dicht unter dem Statum corneum (des Impfbezirks) mehrfach 3, 4, 5 neben einander liegende Retezellen in ihrer Configuration und ihrem Kern erhalten zeigen. Die Anschauung wird auf geringe Empfänglichkeit stossen, aber sie hat sich mir allmälig aufgedrängt: unter dem Einfluss eines gesteigerten Saftzuflusses ist eine Restituirung einzelner Zellen aus einem angebröckelten Zustande möglich. Die Contouren der Zellen selbst sind nicht zu erkennen: es finden sich nur ovale 14 μ. lange, 7—8 μ. breite, nahe bei einander liegende Kerne, die an vielen einzelnen Punkten etwas Farbstoff aufgenommen haben; die Längsrichtung der Kerne ist schief gegen die Oberfläche der Cutis gestellt. Die Restituirung würde alsdann gerade nahe dem Stratum corneum darum erfolgt sein, weil hier die Intensität des Saftstromes nicht über ein mittleres Maass hinausgeht. — Andererseits ist natürlich auch die andere Annahme nicht ganz abzuweisen, dass die betreffenden Zellen von der Zerstörung gar nicht betroffen waren: die Nähe des Stratum corneum liefert auch in dieser Beziehung einen gewissen Schutz; und es müsste dann ein Spiel des Zufalls sein, dass in den Ausschnitten der ersten Tage sich solche

Zellgruppen nie fanden; oder es konnten auch in diesen Ausschnitten die Kerne die Tingirungsfähigkeit eingebüsst haben und diese Tingirungsfähigkeit konnte im Verlauf des folgenden Tages sich wieder finden. Der letzte Fall wäre eine Restituirung, welche an die p. 49 erwähnte der vorgerückteren Stadien der trüben Schwellung sich anschlösse.

Die Vorsicht gebietet bezüglich dieser Frage auf die Oertlichkeit Gewicht zu legen: an der oberen Grenze des Impfbezirks, am Ausläufer der Seitenflügel und am unteren Rande kommen auch bei der ersten Impfung vereinzelt unverschrte Kerne vor. Hält man sich, entsprechend der durch jene Befunde gebotenen Vorsicht an den mittleren Theil des Impfbezirks, so findet man, dass sich in demselben unversehrte Retekerne auch um diese Zeit nicht finden. Hingegen sieht man um die angegebenen gefärbten Rundzellenkerne Contouren, die nach meiner Meinung nicht anders gedeutet werden können denn als die äussere Begrenzung der Rundzellen selbst; dass man diese Begrenzung in dem jetzigen Stadium des Processes unterscheiden kann, in den früheren nicht, beweist, dass entweder die Grundsubstanz des Herdes oder (resp. und) das Protoplasma der Rundzellen weitere Umwandlungen erfahren haben. Es lag nahe, hier nach bestimmten chemischen Details zu suchen; ich habe sie nicht gefunden. Erwähnenswerth scheint in dieser Beziehung nur: dass die Verhornung innerhalb des Impfbezirks eine ungleiche ist; einzelne Strecken zeigen (bei Methylviolett oder bei Ueberfärbung mit Pikrin) vorgeschrittene Stadien der Verhornnng, die meisten Stellen zeigen nur Anfangsstadien; nennenswerthe Doppelbrechung im polarisirten Licht zeigt sich nirgends.

Die angeführten gefärbten Rundzellkerne liegen in den oberen drei Vierteln des Impfbezirks (im Präparat innerhalb einer 140 bis 170 μ. hohen Schicht) dicht gedrängt, darauf folgt eine 50 bis 80 μ. hohe Schicht, in welcher die Kerne entweder wirklich seltener sind oder ihre Aufnahmefähigkeit für Farbstoff eingebüsst haben; man muss an diese letztere Möglichkeit denken (trotz der grösseren Nähe der Blutgefässe), weil dieser Streifen auffälliger Weise das Pikrin stets länger festhält als der über ihm liegende grössere Theil des Impfherdes und weil unter demselben

sich die Bildung eines neuen Stratum corneum vorbereitet, die nach 12 bis höchstens 24 Stunden vollendet ist.

Im jetzigen Stadium des Processes ist dieses (künftige) Stratum corneum noch weich; seine Zellen sind zwar bereits platter, doch nehmen sie noch Farbstoff auf. Das ganze neue Rete zeigt 2 bis 5 über einander liegende Zellen; in den Kernen dieser Zellen findet sich verhältnissmässig häufiger eine radiäre Anordnung ihrer gefärbten Körner; ausnahmsweise trifft man auch Kernfasern.

Dicht unter diesem jungen Rete sieht man Capillargefässe mit sehr langgestreckten Kernen und von einer mässigen Anzahl von Rundzellen umgeben; zuweilen finden sich 2 bis 4 Capillargefässe dicht neben einander steil aufsteigend als ein Zeichen der Intensität des Saftstromes nach dem Impfbezirk hin.

Derjenige Theil der Reizungszone, welcher dicht an den Impfbezirk stösst, zeigt zahlreiche, aber nicht gerade dicht gedrängt liegende Rundzellenkerne; Retezellenkerne kann man auch hier nur in den obersten Schichten, dicht unter dem Stratum corneum, auffinden. — Weiter nach aussen folgt ein 180 bis 250 μ. breiter Streifen, in welchem die Kerne sehr wenig Farbstoff annehmen und das Protoplasma gar keinen: Kerne von Rundzellen finden sich in diesem Streifen sehr spärlich. Diese Coincidenz ist gewiss auffallend: ich gestatte mir jedoch nicht, die verschiedenen Möglichkeiten des Zusammenhanges hier weiter auszuführen. Nur dies erlaube ich mir zu bemerken: der Zustand dieses Gewebsstreifens lässt eine irgend nähere Aehnlichkeit mit Coagulationsnecrose nicht erkennen.

Der dann folgende Theil der Reizungszone zeigt alle diejenigen Eigenschaften, welche bei der ersten Impfung angegeben worden sind: die Zahl der über einander liegenden Zellen ist vermehrt (die Höhe des Rete im Schnitt zeigt 150 bis 180 μ., die des normalen Rete: 36 bis 54 μ.) — die einzelnen Zellen sind vergrössert — jede Zelle hat einen breiteren Protoplasmamantel um den ausgedehnteren Kern — bei Färbung bleiben die Ränder der Zellen ungefärbt als schmale weisse Streifen und werden somit leicht kenntlich; an den meisten dieser Streifen erscheint Stachelzeichnung, die man sonst beim Erhärten, ex vivo ausgeschnittener, Cutisstücke in Alkohol nicht findet; das Protoplasma

der Zellen ist schwach rosa gefärbt, die Kerne sind blau (bei der angeführten Anwendung von Methylviolett); — an der oberen Grenze des Stratum lucidum erscheint der öfter erwähnte, in seiner Continuität vielfach unterbrochene violette Streifen.

Die Intensität dieser Reizungserscheinungen nimmt nur allmälig ab; die Reizungszone hat im Ganzen die Ausdehnung von 2,5 bis 4 Ctm.

Mikrokokken finden sich um diese Zeit im Impfbezirk nicht mehr. Einmal habe ich violett gefärbte Mikrokokken von 1,5 μ. Durchmesser in der Reizungszone gefunden, 1500 μ. vom Impfbezirk entfernt, dicht unter dem Rete Malpighii, in dem oben als Lymphgang gedeuteten Raum eines Haarbalges; die Zellen des Rete und des Balges daselbst zeigten keine Abweichung. Die anatomischen Befunde gaben keinen Anhalt für die Annahme, dass diese Mikrokokken etwa durch Saftströmung aus dem Impfbezirk dorthin gerathen waren; vielmehr war nur an äussere mechanische Manipulationen durch die Hand des Operateurs, welcher die Mikrokokken in den Haarbalg hineingepresst haben musste, zu denken (cf. p. 71).

Kurze Darstellung des Gesammtverlaufes der zweiten Impfung.

Die kleine Verletzung und der Giftimport zerstören eine Anzahl von Retezellen; die Trümmer derselben bilden den specifischen Impfherd, welcher nach aussen von einer sehr schmalen Zone im Zustand der trüben Schwellung und einer sehr breiten Zone im Zustand der Reizung umgeben wird.

Im Impfherd entwickeln sich Mikrokokken in mässiger Anzahl; im Verlaufe des ersten halben Tages hauptsächlich in Theilen, welche nahe dem Stratum corneum liegen, 36 Stunden später mehr in den tieferen Schichten des Herdes.

Es lässt sich bereits 15 bis 20 Stunden nach der Impfung ein kleines hartes Knötchen fühlen.

Schon früher findet man eine erhebliche Anzahl Rundzellen im Impfherd und in den Nachbarzonen, nach abwärts bis zum

ersten Viertel des bindegewebigen Theiles der Cutis; die Menge dieser Rundzellen nimmt stetig zu; Hand in Hand damit geht eine Auflockerung und Schwellung des Impfherdes und seiner Umgebung, so dass gegen Ende des zweiten Tages ein kleines Bläschen vorhanden ist, welches 12 bis 24 Stunden besteht, falls nicht, wie oft geschieht, schon nach wenigen Stunden eine Verschorfung eintritt. Die Härte hat am Ende des zweiten Tages bereits abzunehmen angefangen.

Am Ende des dritten Tages ist diese Härte ganz geschwunden; man findet jetzt nur noch im Impfherd und seiner allernächsten Nachbarschaft Rundzellen in nennenswerther Menge; im Impfherd selbst ist jedoch die Anzahl derselben im Verhältniss zum vorhergehenden Tage sehr erheblich gesteigert.

Gegen die Mitte des vierten Tages bezeichnet nur ein sehr kleiner, oberflächlicher Schorf die Impfstelle: der Körper ist mit dem Infectionsprocess fertig.

Es hat mithin bei der zweiten Impfung das Gift die Fähigkeit, eine locale Störung hervorzurufen, und wie ich aus verschiedenen Wahrnehmungen, hauptsächlich aus der auch hier vorkommenden Selbstinfection (p. 115) schliessen zu dürfen glaube, auch die Fähigkeit, sich bis zu einem gewissen Grade zu vermehren. Dürfte man die Mikrokokken als die Erzeuger des Giftes ansehen, so wäre diese Vermehrungsfähigkeit auch im immun gewordenen Körper erwiesen.

Eine starke Vermehrung des Giftes wird durch zwei Momente verhindert:

1. durch die kräftig einsetzende und stetig bis zur Mitte des zweiten Tages sich steigernde Hyperämie. Ob diese starke Saftströmung die Vermehrung des Giftes nur durch stete Verdünnung oder durch directe chemische Umwandlung hindert, oder ob sie das Gift nur aus dem Ort der ersten Ablagerung nach solchen Orten entführt, welche dem Gift chemisch überlegen sind, lässt sich nicht mit Gewissheit entscheiden. Die angegebenen Details in dem Zustand der Zellen der zweiten Impfung legen wenigstens mir die Annahme erheblich näher, dass eine directe chemische Zerstörung des Giftes am Impforte selbst nicht erfolgt.

2. Das ganze Rete des (durch die erste Impfung immun ge-

wordenen) Thieres ist in so fern widerstandsfähiger gegen das Gift geworden, als bei der ersten Infection schon im Verlaufe des ersten Tages der Impfherd durch seine ganze Dicke einen vorgeschrittenen Grad der Verhornung zeigt, bei der zweiten Impfung erst, wenn der ganze Process abgelaufen ist.

Diese Thatsache darf ich als feststehend bezeichnen; aber es ist eine doppelte Deutung derselben möglich:

Das Gift kann aus dem chemischen Bau der Retezellen Stoffe herausnehmen, nach deren Verlust die Zellen einer raschen Verhornung (auf welche sie ja von Hause aus angelegt sind) von selbst verfallen. Oder das Gift bedingt zunächst eine schnell eintretende Verhornung und spaltet aus dem veränderten Gewebe Stoffe ab, welche es für seine Vermehrung verwendet. Wie angegeben darf ich als sicher bezeichnen, dass die erste Wirkung des Giftes eine Zerstörung der Selbstständigkeit der Zellen ist: in dieser Beziehung hat die Immunität Nichts geändert; dieselbe Zerstörung der Selbstständigkeit der Zellen findet sich auch bei der zweiten Impfung — allein die weitere Umwandlung des seiner vitalen Action bis zu einem gewissen Grade oder gänzlich beraubten Gewebes ist bei beiden Impfungen die angegebene ungleiche.

Auch der Weg, auf welchem das Gift bei der ersten Impfung die schnell eintretende Verhornung hervorruft, ist unklar: wirkt es direct in einer der beiden vorhin angegebenen Weisen auf die Zellen? oder nur durch die Herabsetzung des Saftstromes? Und unterbleibt die Verhornung bei der zweiten Impfung nur deshalb, weil eine Bedingung desselben (die Verminderung des Wassergehaltes) in Folge der starken Hyperämie nicht eintreten kann?

Ist also vielleicht das ganze hier angeführte zweite Moment nur eine Folge des ersten? und vielleicht an sich irrelevant für den Process?

Ich habe keine Versuchsanordnung aufgefunden, welche diese Frage voraussichtlich hätte entscheiden lassen.

Unterschiede zwischen dem Verlauf der ersten und der zweiten Impfung.

1. Der Process der ersten Impfung dauert 10—14 Tage, der der zweiten 3—4 Tage.

2. Beide Impfverletzungen sind (gleich jeder einfachen Verletzung) von einer Erhöhung des Saftstromes gefolgt.

Allein diese Fluxion wird bei der ersten Impfung auf eine uns unbekannte Weise im Verlauf des ersten Tages für 1—2 Tage unterbrochen; sie beginnt dann von Neuem, wächst weiterhin zu einer Intensität, welche im Verlauf der zweiten Impfung nicht erreicht wird, erzeugt am 3. Tage eine Papel, am 4. oder 5. Tage ein Bläschen, in den folgenden Tagen eine Pustel, welche nach necrotischer Zerstörung des Untergrundes (secundäre Necrose) mit einer tiefgehenden Narbe verheilt.

Bei der zweiten Impfung schreitet die Steigerung des Saftstromes ununterbrochen stetig vor, erzeugt am ersten Tage eine Papel, am zweiten ein kleines Bläschen, welches im Verlauf des 4. Tages mit einer sehr flachen Narbe heilt.

3. Bei der ersten Impfung zeigt die Impfzone schon am Ende des ersten Tages die chemischen Reactionen vorgeschrittener Verhornung durch ihre ganze Dicke — bei der zweiten Impfung findet sich diese Verhornung nur in dem obersten Theil der Zone.

4. Bei der ersten Impfung entwickelt sich am Ende des zweiten Tages im Impfherd eine circumscripte (primäre) Necrose, die am folgenden Tage sich etwas ausdehnt und deren Producte erst fortgespült werden, wenn die (Anfangs herabgesetzte) Intensität

des Saftstromes wieder zunimmt. — Bei der zweiten Impfung ist eine solche Necrose nicht bemerkbar.

5. Bei der ersten Impfung entwickeln sich die Mikrokokken in sehr bedeutender Anzahl, höchst wahrscheinlich unter dem Schutze der Herabsetzung des Blutstromes; sie werden be der dann eintretenden Steigerung desselben aus dem Impfherd zumi grossen (oft grössten) Theil entfernt; — bei der zweiten Impfung ist die Menge der Mikrokokken viel geringer; sie entwickeln sich aber auch hier an Orten, welche durch ihre Abgeschlossenheit der Einwirkung des starken Saftstromes in hohem Grade entzogen sind.

Mit Rücksicht auf die Wichtigkeit, welche der sub 2. angegebene Unterschied für das Verständniss der Contagion und die Entstehung der Immunität nach meiner Meinung hat, gestatte ich mir die beiden Figuren 14 und 15 beizugeben:

Für die Stärke des Saftstromes und der Entzündung haben wir im microscopischen Präparat als Maassstab nur die Anzahl der Rundzellen. Will man diese Anzahl bei zwei Präparaten vergleichen, so soll die Dicke der beiden Schnitte gleich gross und die technische Behandlung derselben die gleiche sein und es soll beim Zeichnen die Schraube nicht gebraucht werden. Es ist meinerseits versucht worden, diese Anforderungen zu erfüllen.

Zur vollständigen Ueberzeugung des Lesers hätten von den ersten 3 Tagen beider Impfungen je 6 Zeichnungen der Rundzellenmenge gegeben werden müssen; da dies nicht angängig war, musste eine Auswahl getroffen werden. Es konnten nicht dieselben Zeiten bei beiden Impfungen dargestellt werden, weil diese (abgesehen von den ersten Stunden) bei beiden Processen sehr verschiedene Stadien repräsentiren, die in Bezug auf die Rundzellenmenge gar nicht unter sich verglichen werden dürfen.

Gewählt ist von der ersten Impfung (48 Stunden nach derselben, Fig. 14) die Zeit der grössten Herabsetzung des Saftstromes resp. die Zeit des Beginns der neuen Hyperämie, welche sich auf einige Stunden nicht von einander abgrenzen lassen; von der zweiten Impfung (15 Stunden nach derselben, Fig. 15) die Zeit,

wo bei einem nicht vergifteten kleinen Stich die durch die Verletzung selbst hervorgerufene Hyperämie und Entzündung sich bis auf ein Minimum zurückgebildet zu haben pflegen. Dies sind die einander genau entsprechenden Stadien beider Infectionen und (wie ich beiläufig erwähnen will) zugleich diejenigen, in welchen die bezügliche Differenz, abgesehen von den ersten Stunden, die geringste Intensität zeigt.

a bezeichnet den specifischen Impfherd, b ist die Gegend der kleinsten Kerntrümmer unmittelbar unter dem Impfherd, im Papillartheil der Cutis. Die Zahl dieser Trümmer ist 15 Stunden nach der ersten Impfung erheblich grösser als hier (Fig. 14) 48 Stunden nach derselben, aber nie so gross wie 15 Stunden nach der zweiten Impfung (Fig. 15). An diese Kerntrümmer schliesst sich bei der zweiten Impfung (Fig. 15) eine dicht gedrängte, tief in die Cutis hinabreichende Anhäufung von Rundzellen, welche etwa bis Ende des zweiten Tages gleich stark bleibt und dann im Lauf der nächsten 24 bis 36 Stunden schwindet. Bei der ersten Impfung ist 15 Stunden nach derselben die Menge der Rundzellen etwas grösser als Fig. 14 zeigt (vielleicht um die Hälfte mehr), in den folgenden 12—24 Stunden geht sie dann auf die Menge zurück, welche Fig. 14 angiebt und bei dieser Anzahl verbleibt es etwa 24 Stunden lang, zuweilen noch einen halben bis einen ganzen Tag länger; gegen Anfang des vierten Tages beginnt alsdann eine intensive und am folgenden Tage noch weiter ansteigende Vermehrung der Rundzellen (entzündliche Bläschenbildung).

Nachdem die grosse Wichtigkeit der verschiedenen Intensität der Blutströmung für das Zustandekommen oder Ausbleiben der Contagion festgestellt worden war, ergab sich die Nothwendigkeit, die Versuchsanordnung so zu treffen, dass durch dieselbe nicht eine Täuschung in dieser Beziehung hervorgerufen werden konnte.

Eine verhältnissmässig grosse Anzahl von Impfpusteln bei der ersten Vaccination oder die erste Infection an sich konnte eine erhöhte Vulnerabilität der Cutis hervorrufen, und wenn

die zweite Impfung verhältnissmässig zu schnell auf die erste folgte, so konnte die bei dieser zweiten Impfung wahrgenommene grössere Stärke der Fluxion vielleicht nur auf Rechnung der erzeugten grösseren allgemeinen Reizbarkeit der Haut kommen.

Vollständig einwurfsfrei blieb zwar die Versuchsanordnung bezüglich der Wirkung des Contagiums bei der ersten Impfung (die Herabsetzung des Saftstromes) allein nicht: bezüglich der Entstehung der Immunität.

Der ersten Anforderung zur Modificirung des Versuches (Anlage einer kleinen Anzahl von Impfstichen bei der ersten Impfung) war leicht zu genügen. Allein viel schwerer wäre es gewesen, die (behufs Ausschlusses einer Täuschung) nothwendige Zwischenzeit zwischen beiden Vaccinationen festzustellen: hier gaben nun die tausendfach bei der Vaccination und Revaccination des Menschen gemachten Erfahrungen den sicheren Maassstab. Es verlaufen nämlich die beiden Infectionen beim Kalbe völlig in derselben Weise, wie sie macroscopisch in allen Details beim Menschen festgestellt sind: die erste Impfung des Kindes erzeugt im Verlauf der ersten 24 Stunden eine kleine Papel (Wirkung der Verletzung und des zum Theil schwer resorbirbaren Fremdkörpers); im Laufe der nächsten zwei Tage büsst diese Papel an Umfang ein (Herabsetzung der Fluxion); in den folgenden Tagen wächst die Papel wieder (Steigerung der Fluxion), wird zum Bläschen, zur Pustel. Bei der Revaccination entwickelt sich die kleine Papel (so lange die Immunität andauert und falls überhaupt eine Entwicklung erfolgt) in stetigem Verlauf, ohne Unterbrechung zu einer kleinen Pustel, die sich schnell zurückbildet und mit einer flachen Narbe heilt.

Dieser Verlauf der Revaccination entspricht in allen Stücken den hier mitgetheilten microscopischen Befunden bei der zweiten Impfung des Kalbes; und was für die aufgeworfene Frage über die Versuchsanordnung entscheidend ist: dieser Verlauf ist (insofern die Immunität erreicht ist und fortbesteht) völlig derselbe, gleichviel ob die Revaccination vorgenommen wurde einen Tag nach Ablauf einer ersten (vom Arzt irrthümlicherweise für erfolglos gehaltenen) Impfung oder 20 Jahre nach derselben. Auf den immunen Organismus wirkt das Contagium wesentlich nur als Fremdkörper und der Orga-

nismus wehrt sich (gegen diesen Fremdkörper) mit den ihm geläufigen Hülfsmitteln: der Hyperämie und der Entzündung.

Es wäre deshalb ganz unbedenklich, beim Kalbe die zweite Impfung unmittelbar auf den Ablauf der ersten folgen zu lassen; da indess in der Regel zugleich eine grössere Anzahl von Impfstichen bei der ersten Impfung erwünscht ist, habe ich ein freies Intervall von 12—14 Tagen (p. 1) für sicherer gehalten.

Es besteht kein Zweifel, dass diese Zwischenzeit für das Kalb völlig ausreicht, hingegen ist es nöthig, für das Schaf ein grösseres Intervall zu nehmen, gleichviel ob auf die erste Ovination eine Allgemein-Eruption (nach Injection der Ovinalymphe in eine Vene) eingetreten war oder nicht; das Schaf ist an sich ein viel weicheres Thier als das Kalb und das (beim Schaf) hohe Fieber wirkt auf die Circulationsverhältnisse der Cutis tiefer und nachhaltiger ein.

Die feineren Einzelheiten des Vorganges werden am Schaf studirt werden müssen, weil hier der Process langsamer und doch zugleich intensiver sich gestaltet.

Meine bisherigen Untersuchungen enthalten noch eine andere Lücke: es fehlt eine eingehende Prüfung derjenigen Impfstellen, welche bei der ersten Impfung nicht zur Entwicklung kamen; es ist sehr wohl möglich, dass hierbei ein weiterer Einblick in die Ueberwindung des Contagiums erlangt werden kann.

Dritter Abschnitt.

Unsere Vorstellungen über die Entstehungsweise einer Immunität.

Ueber die Frage, in welcher Weise das Ueberstehen mancher Infectionskrankheiten gegen die Wiederkehr derselben innerhalb einer gewissen Frist schützt, finden sich bei den Autoren drei Hypothesen:

1. Der Krankheitsstoff, in geringer Menge in den Körper gelangt, muss, um zu wirken, innerhalb des Körpers sich vermehren; durch diese Vermehrung zehre er einen gewissen Stoff auf, sein Nährmaterial; erfolgt nun nach einiger Zeit eine neue Infection, so finde das neu importirte Gift kein Nährmaterial mehr vor und bleibe darum nnwirksam.

Bei der geläufigen Beziehung zur Gährung wird hierbei gewöhnlich auf die Zuckerlösung verwiesen, die nach dem Import von Hefe nur so lange gähre, als sie Zucker enthält (was bekanntlich nicht ganz zutreffend ist: die Gährung hört vielmehr wegen der Rückwirkung der entstehenden Nebenproducte früher auf; indess dies Detail soll hier nicht berücksichtigt werden); ist der gesammte Zucker verbraucht, so erfolge keine Gährung mehr, auch wenn man neue Hefe hinzubringe.

v. Nägeli*) bemerkt dem gegenüber: es widerspreche den physiologischen Erfahrungen, dass ein verbrauchter Stoff nicht wieder ersetzt werden solle.

2. Es bleibe von der ersten Infection ein Stoff zurück,

---

*) E. v. Nägeli, Die niederer Pilze. p. 99.

welcher bei einem Neuimport desselben Giftes dem Gedeihen desselben hinderlich sei.

3. Der Körper gewöhne sich an das Gift.

Die Anschauungen v. Nägeli's.

v. Nägeli, welchem wir Aerzte mit grosser, schon vom Dank eingegebener, Aufmerksamkeit auch dort zuhören, wo er nur Vermuthungen, keine Untersuchungen giebt, bemerkt*) über die Entstehung der Immunität:

„Die Lebensthätigkeit der Pilze in Verbindung mit den durch sie gebildeten Zersetzungsproducten wirkt als Reiz, gegen welchen der Organismus reagirt, und die einzige Reaction, welche ihn von der Krankheit befreit, ist die, dass die abnormalen chemischen Functionen, welche eine, den Infectionspilzen günstige, Beschaffenheit der Flüssigkeit erzeugten, zu normaler Thätigkeit zurückkehren.

Vermag die Reaction diese chemische Umstimmung, welche die Infectionspilze concurrenzunfähig macht, nicht zu vollziehen, so führt sie auch nicht zur Genesung. Es ist daher begreiflich, dass die inficirte Person, wenn Genesung eintritt, für einige Zeit vor abermaliger Ansteckung gesichert bleibt, und zwar für um so länger, je gründlicher die Umstimmung erfolgt war. Sie ist nur dann fähig, wieder zu erkranken, wenn von Neuem die bestimmte abnormale Veränderung in den Flüssigkeiten sich einstellt."

Die Anschauung v. Nägeli's knüpft nicht an eine der drei genannten Hypothesen an; sie ist allgemeiner gehalten und macht die Voraussetzung: dass der normale Körper allen Infectionsstoffen gegenüber siegreich sei. Diese Voraussetzung enthält ja bis zu einem gewissen Grade eine petitio principii: sie nimmt alle Immunitäten als von Geburt an gegeben, ohne ihre Entstehung begreiflich machen zu wollen.

Für diese Anschauung scheint zunächst die Thatsache zu sprechen, dass auch bei der grössten Intensität einer Epidemie doch immer nur ein Bruchtheil der Individuen erkrankt; dies gilt von

---

*) l. c. p. 99.

Mensch und Thier in gleicher Weise. Unter den Krankheiten der Menschen haben die acuten Exantheme die ausgedehnteste Inficirungskraft: erfahrene Beobachter über die Variolation im vorigen Jahrhundert und über die Vaccination in diesem Jahrhundert fanden einen Theil der Geimpften für das Gift unempfänglich.

Allein dieser Theil berechnet sich doch nur auf 2 pCt.; auch die Beobachtungen von Panum über die Masern-Epidemie auf den Farör-Inseln ergeben einen ähnlichen Procentsatz. Man wird daher doch wohl von dem, ärztlicherseits allgemein angenommenen, Standpunkte ausgehen müssen, dass die bei weitem meisten Menschen (die wir denn doch nicht als in ihren Säften abnorm zusammengesetzt annehmen können) Immunitäten erwerben. Dieser Standpunkt schliesst die Annahme v. Nägeli's von vorn herein aus: allein es ist selbstverständlich einem so bedeutenden und tiefen Forscher gegenüber, wie v. Nägeli, nicht gestattet, mit einer solchen allgemeinen Bemerkung (welche v. Nägeli bei seinem Kalkül doch jedenfalls in Rechnung gezogen hat) eine Widerlegung gegeben haben zu wollen.

Ich will mir jedoch aus dem Detail nur zwei Bemerkungen gestatten:

1. Die Infection beginnt in jedem Falle mit der Abtödtung eines sehr kleinen Zellenterritoriums. Sie wird überwunden durch eine stark erhöhte Activität sehr vieler Nachbarzellen und eine starke Fluxion des Saftstromes. Genau wie die Infection wirkt (bezüglich des hier in Frage kommenden Theils der Symptome) der Stich einer Mücke: Beeinträchtigung oder Zerstörung einer Zelle — dann erhöhte Activität sehr vieler Nachbarzellen und erhöhte Fluxion („zur Ueberwindung des Giftes"). Bezüglich des importirten Mückengiftes können wir nur schliessen, dass dasselbe allmälig fortgespült werde, indess das Detail des Processes ist uns unbekannt; wir müssen annehmen, die Reihenfolge der Einzelerscheinungen der „Entzündung", dieses häufigsten pathologischen Vorganges, ist durch Bedingungen festgestellt, welche der Organisation jedes Wirbelthieres immanent sind. Gegen Kalilösung, Pockengift und Mückengift hat der Körper nur ein und denselben Vorgang der Abwehr.*)

*) Es könnte in dieser Beziehung gegen die Nägeli'sche Anschauung

In so weit verlaufen Infection und Mückenstich gleichartig; mithin zu Gunsten der Nägeli'schen Hypothese.

Allein die Analogie mit der gewöhnlichen Entzündung hört schon wenige Stunden nach der Infection auf: das Schutzmittel des Körpers, Hyperämie und Entzündung, wird in einer uns unverständlichen Weise ausser Wirksamkeit gesetzt.

Wenn ferner an den primären und secundären Pocken des Schafes oder des Menschen die Infection nicht unbegrenzt per contiguum fortschreitet, sondern erfahrungsgemäss innerhalb einer ganz bestimmten Grenze verharrt, so besteht allerdings eine Analogie mit der nicht contagiösen Entzündung: allein ein Fortspülen des Giftes bis zu einer unwirksamen Verdünnung (wie beim Mückenstich) erfolgt nicht; das wissen wir sicher, denn selbst mit der eingetrockneten Borke können wir ein anderes Individuum inficiren; es müssen vielmehr an der Entzündungsschicht des Gewebes die Resorptionsverhältnisse geändert sein etc.

Endlich: ehe es an den secundären Pocken zu dieser Veränderung der Grenzschicht kommt, gelangt aus ihnen eine erhebliche Menge Gift in den Kreislauf und bleibt eine gewisse Zeit hindurch in wirksamem Zustande, wie wir aus den um diese Zeit erfolgreichen Impfungen mit Blut wissen. — Warum siedelt sich nun dieses kreisende Gift nicht weiterhin zu einer dritten Affection (wie bei Syphilis oder Tuberculose) an den zahlreichen, noch frei gebliebenen Orten des Rete an? Das Gift im Blute ist, wie angeführt, für das Rete eines anderen Individuums wirksam — es muss mithin an den Retezellen des ersten Trägers innerhalb dieser wenigen Tage eine Umstimmung erfolgt sein; aber nicht

---

(besonders von den Gegnern der Pilzhypothese) eingewendet werden: der locale Impfstich sei keine Infection, sondern ebenso wie der Mückenstich eine locale Vergiftung; der Begriff der Infection setze vor Allem voraus, dass das Gift im Körper reproducirt werde, dass der ganze Körper inficirt sei u. s. w. — Der Einwand wäre nicht stichhaltig: die Vaccinationspocke ist unzweifelhaft eine ächte Infection. Ueberdies: das Verhältniss ist das gleiche bei der ächten Variola: bei einem Schaf, welches mit Ovina geimpft ist, zeigen sich bei den Pusteln der Allgemein-Eruption völlig die gleichen macroscopischen und microscopischen Befunde wie bei der ersten Impfpocke; dem reproducirten Gift wird an den secundären Orten nicht anders begegnet, als dem importirten an den primären.

eine Umstimmung zur Norm, sondern zu einer neuen Qualität.

Diese neue Qualität ist selbstverständlich undenkbar ohne eine „Umstimmung der Säfte“ und es ist (dies muss ich mir gestatten, hier ausdrücklich auszusprechen) a priori gar Nichts darüber auszusagen, ob diese neue Qualität auf die übrigen (für das sonstige Bestehen des Organismus nothwendigen) Qualitäten der Zelle einen fördernden oder hemmenden oder gar keinen Einfluss haben mag.

2. Aus der Anschauung von Nägeli's, wenn sie richtig sein soll, folgt mit Nothwendigkeit, dass die Immunität nach allen Infectionskrankheiten für eine gewisse Zeit vorhanden sein müsste.

v. Nägeli macht auch diesen Schluss: „Der Schutz, den die Durchseuchung gewährt, ist übrigens bei den verschiedenen Infectionskrankheiten sehr ungleich. Dem Principe nach mangelt er wohl bei keiner gänzlich, aber er kann von sehr kurzer Dauer sein“.

Ich weiss nicht, wie viel Aerzte diesem Schluss v. Nägeli's zustimmen werden: ich will nur an die Diphtheritis und an den acuten Gelenkrheumatismus erinnern, bei welchen Krankheiten das Ueberstehen eines Affectes eine geradezu erhöhte Disposition zu einer neuen Erkrankung zurücklässt.

Einem Theil der Infectionskrankheiten gegenüber verhält sich der Körper ganz ebenso wie dem Mückengift gegenüber: die vollständige Ueberwindung des einen giftigen Stiches giebt ihm keine Immunität gegen einen folgenden Stich. Dass bei einem anderen Theil der Infectionskrankheiten in dieser Beziehung eine Aenderung eintritt, kann, nach der vorstehenden Erörterung, nicht bedingt sein durch die, dem normalen Körper immanenten, Verhältnisse.

Vielleicht ist die Nägeli'sche Vorstellung für tief stehende Thierklassen richtig; für die Wirbelthiere hingegen, mit ihrer energischen Circulation und ihrer, auf sehr weit gehende Theilung der Arbeit eingerichteten, Organisation trifft sie nicht zu. Vielleicht ist v. Nägeli zu seiner Vorstellung nicht allein durch seine chemisch-botanischen Beobachtungen gekommen, sondern auch dadurch, dass die vorhandenen ärztlichen Hypothesen ihn nicht befriedigten (wo-

rin ich mit ihm übereinstimmen würde); eine derselben erklärt er ja, wie oben angegeben, a priori für nicht annehmbar.

Ich wende mich jetzt zu diesen Hypothesen*).

Die Hypothese vom Verbrauch des Nährstoffs (Erschöpfungs-Hypothese).

Diese Hypothese datirt wie angegeben aus der Zeit, da man in der Gährung die passendste Analogie für die Infectionsprocesse sah; sie ist, so weit die Literatur ein Urtheil gestattet, noch heute am meisten verbreitet. Von ihr aus lässt sich verstehen, dass der Infectionskeim nicht alle Individuen ergreift; — dass eine Infection in einem Organismus überhaupt einmal aufhört, die Krankheit also heilt; und unter gewissen weiteren Voraussetzungen: dass ein und dasselbe Individuum von verschiedenen Infectionskeimen unmittelbar nach einander getroffen werden kann.

Ein sehr entschiedener Vertreter dieser Hypothese ist Pasteur, und ich wähle daher das zuletzt von ihm gebrauchte Beispiel**):

„Sät man den Cholerapilz (der Hühner) in eine Nährflüssigkeit, filtrirt dann nach 3 oder 4 Tagen in der Kälte bis zur vollständigen Klarheit, beobachtet die Klarheit des Filtrats durch mehrere Tage bei 30° und sät dann in dasselbe den Cholerapilz wieder aus, so wächst er nicht; aber sehr wohl kommt Milzbrand darin fort.“

Man darf wohl voraussetzen, dass Pasteur eine grosse Anzahl solcher Controlversuche gemacht und immer das gleiche Resultat erhalten hat: und ferner (was aus dem Wortlant nicht deutlich hervorgeht) dass nicht (schliesslich) in ein und dasslbe Gefäss erst

---

*) Nachdem diese kleine Schrift dem Verleger übergeben war, erschien die Arbeit von Grawitz: Die Theorie der Schutzimpfung. (Virch. Arch. Bd. 84. p. 87.) Meine Bemerkungen über die Versuchsanordnung von Grawitz und über die aus diesen Versuchen abgeleitete Theorie beabsichtige ich in Virchow's Archiv auszusprechen.

**) Pasteur: Cholera der Hühner. Arch. f. exp. Path. 1880. Bd. 12. p. 340.

Cholerapilz und dann nach einigen Tagen Milzbrandpilz gesät wurde, sondern dass die Versuche gleichzeitig neben einander an zwei gesonderten Proben des Filtrats vorgenommen worden sind.

Gegen den Schluss, welchen Pasteur aus diesem Versuch macht: dass der Nährstoff für die Cholerapilze durch die erste Cultur erschöpft worden sei, stossen mir, dem Laien in der Chemie, Bedenken auf: der Zusammenhang kann auch ein anderer sein; es werden z. B. die Anhänger der zweiten Hypothese nicht zögern, dieses Experiment für ihre Anschauung zu verwerthen. Der Versuch ist nicht eindeutig. Indess gesetzt, es wäre möglich, diese Vorfrage nur im Sinne Pasteur's zu entscheiden — wie gestalten sich die Dinge, wenn wir den Versuch auf das lebende Thier übertragen? Der Pilz greift die lebende Zelle des Thieres an und tödtet sie. Es fragt sich zunächt, wie er das zu Wege bringt? Von anderen als möglich angenommenen Wegen (für welche wenigstens meine Beobachtung mir keinen Anhalt gab) abgesehen: nicht dadurch, dass er ihr die nothwendige Nahrung entzieht (wie sollte er dies anfangen, sobald er, wie so häufig, als einzelnes Körnchen seine Action beginnt?). Er tödtet sie vielmehr, indem er (wie die Beobachtung bei den Pocken lehrt) einen Stoff mit sich führt oder entwickelt, welcher beim Eindringen in die Zelle dieser verderblich wird.

Nun sei der Körper immun geworden: der Pilz trete durch eine zweite Infection von Neuem an die Zellen heran — da lehrt die directe Beobachtung, dass der Pilz zunächst die Zellen in gleicher Weise wie das erste Mal tödtet und sich dann annähernd in gleicher Weise wie das erste Mal (Fig. 13, p. 140) noch ganz erheblich vermehrt. Schon diese einzige Thatsache beweist, dass zwischen der angeführten Beobachtung Pasteur's im Culturglase und den Erscheinungen am inficirten Körper jede Analogie fehlt. Die Differenz zwischen beiden Infectionen zeigt sich erst an den Nachbarzellen: bei der ersten Infection haben diese eine Zeit lang sich ganz still verhalten, als ginge sie die Sache gar Nichts an und bei dieser ihrer Passivität kommen sie nach kurzer Frist selbst an die Reihe: sie werden getödtet; auch in ihnen vermehrt sich das Gift und erst wenn ein verhältnissmässig grösserer Giftherd entstanden ist, gerathen aus noch unbekannten Gründen die benachbarten Zellen in erhöhte Activität und versuchen durch eine

möglichst intensive „Entzündung“ das feindliche Element zu bekämpfen. Hingegen bei dem zweiten Import des Giftes (nach erlangter Immunität) vermag dasselbe die benachbarten Zellen nicht mehr zu „lähmen“: dieselben sind vielmehr gerade diesem Gifte gegenüber auf ihrer Hut und rings um den Eindringling zeigt sich vom ersten Momente an eine intensive Reizung.

Denken wir uns nun auf den, gegen Cholera immun gewordenen, Organismus einen neuen Angriff seitens des Milzbrandgiftes, so wird dies genau wie der erste Angriff des Cholerapilzes eine Zelle zerstören, die benachbarten „lähmen“ u. s. w., nicht weil der Cholerapilz ihm Nährmaterial übrig gelassen hat, sondern weil die erlangte erste Immunität zwar die „Lähmung“ gegenüber dem einen Feind verhindert, aber nicht gegenüber dem anderen.

Wenn Pasteur seine eigenen Befunde (die ausgedehnten necrotischen Herde auch bei den späteren Impfungen) einmal nicht von seinem Standpunkt, sondern von dem hier angedeuteten betrachten wollte, so hielte ich für möglich: es würden ihm selbst Zweifel über die Zulässigkeit seiner Hypothese aufstossen.

Aber abstrahiren wir einmal von den Hülfsmitteln, welche dem thierischen Organismus aus der gesellschaftlichen Anordnung seiner einzelnen Theile erwachsen: eine Zelle sei vom Cholerapilz ergriffen, dann wird der Pilz (gleichviel auf welchem Wege) aus dem Atomcomplex der getödteten Zelle ein bestimmtes Stück, welches er für sich verwenden kann, abspalten; er wird im Bereiche der Zelle so lange wachsen, als er aus ihr einen solchen Atomcomplex abzulösen vermag, dann wird sein Wachsthum aufhören, bis er sich an eine neue Zelle wendet.

Nun ist es chemisch denkbar, dass der übrig gebliebene Zellrest noch sehr wohl im Stande ist, einem anderen Pilz einen für dessen Ernährung geeigneten Atomcomplex zu bieten. In soweit wäre die Erschöpfungstheorie chemisch möglich.

Ich übergehe die hier eintretende physiologische Schwierigkeit, dass nämlich allen nachwachsenden Zellen derselbe Stoff fehlen soll, welcher den Zellen der gegenwärtigen Generationen geraubt worden war.

Aber vom rein chemischen Standpunkt aus muss doch wenigstens diese Forderung gestellt werden, dass bei der ersten Infection alle diejenigen Zellen ihres Nährstoffs beraubt werden,

welche ein passendes Nährmaterial für den bestimmten Pilz enthalten. Wenn ein Schaf mit Ovina, ein Huhn mit Cholerapilz geimpft ist, so kann doch das Material für eine zweite Impfung nur dann als erschöpft betrachtet werden, wenn dort alle Retezellen, hier alle Muskelfibrillen (und vielleicht noch andere Zellen) von dem Erkrankungsprocess ganz direct getroffen sind. Dies ist bekanntlich bei keiner Infection der Fall: ein Mensch, ein Schaf, welche mit Pockenpustel dicht bedeckt sind, behalten noch eine unzählbare Menge Retezellen übrig, die vom Krankheitsprocess verschont bleiben und in denen sich keine Spur von Mikrokokken findet; — und wie denkt sich Pasteur den Gang der Dinge bei ein oder zwei Vaccinapusteln, die ja vollständigen Schutz gewähren? Sollen die in den zwei Pusteln gebildeten Mikrokokken, während sie im Blute kreisen, allen Retezellen den in ihnen aufgesammelten Nährstoff entziehen, ohne dass an diesen Zellen auch nur die geringste Veränderung wahrgenommen wird? Dies widerspricht allen physiologischen und pathologischen Erfahrungen.

Hier wäre dann also eine weitere Hypothese zur Aushülfe nöthig, für welche jede Analogie fehlt.

Pasteur sagt: „Der Muskel (des mit dem mitigirten Choleragift geimpften Huhnes), welcher erkrankt gewesen war, ist nach seiner Genesung und Wiederherstellung bis zu einem gewissen Grade unfähig geworden, dem Pilz als Pflanzstätte zu dienen; gleich als wenn dieser letztere durch sein vorhergegangenes Wachsthum in den Muskeln irgend einen Stoff, welchen das Leben nicht mehr in demselben reproducirt, zum Verschwinden gebracht hätte, dessen Fehlen jetzt die Entwicklung des kleinen Organismus verhindert. Meiner Meinung nach wird diese Erklärungsweise, zu welcher uns die handgreiflichsten Thatsachen in diesem Augenblicke führen, wahrscheinlich eine allgemein gültige auf alle Infectionskrankheiten anwendbare werden.“

Die Worte: „bis zu einem gewissen Grade unfähig“ enthalten eine Einschränkung, welche von Pasteur selbst bei der Schlussfolgerung ausser Acht gelassen und schon durch die folgende Bemerkung von den „handgreiflichsten Thatsachen“ aufgehoben wird.

Die Erschöpfungstheorie abstrahirt von einer wirklichen Erschöpfung des vorhandenen Stoffes. Pasteur ist

in der Lage, eine entscheidende Probe zu machen, um welche ich ihn hiermit zu bitten mir erlaube: nach seiner Angabe ist Hühnerbrühe eine geeignete Nährflüssigkeit für den Cholerapilz; ich bitte Herrn Pasteur zu dieser Brühe den Muskel eines Huhnes zu verwenden, welches durch eine einmalige, zweimalige oder selbst dreimalige Impfung immun geworden ist (nur bitte ich aus verschiedenen Gründen nicht diejenigen Muskeln zu wählen, welche als Impforte benutzt wurden — die Immunität muss sich ja natürlich auf alle Muskeln erstrecken), es wird sich dann zeigen, ob diese Brühe als Nährlösung für den Cholerapilz (wie die Hypothese Pasteur's verlangt) ungeeignet ist, während der Milzbrandpilz in ihr gedeiht.

Im Anschluss an meine oben (p. 137) ausgesprochene Behauptung über die Entwicklung der Mikrokokken gebe ich hier die microscopische Abbildung zweier Schnitte (Fig. 12 und 13).

Beide rühren von ein und demselben Kalbe her; Fig. 12 von der Impfpocke 40 Stunden nach der ersten Impfung; Fig. 13 40 Stunden nach der zweiten Impfung. (Der Verlauf beider Impfungen hatte ergeben, dass das Thier durch die erste Impfung immun geworden war.)

Die Hautstücke wurden nach dem Ausschneiden ex vivo sogleich in Alkohol gelegt; die Schnitte sind aus dem Centraltheil beider Pocken genommen und mit schwacher alkoholischer Methylviolett-lösung gefärbt.

Der Pfeil bezeichnet die Richtung der Impfwunde.

Fig. 12 zeigt in weiterer Ausdehnung (a) die Verhornung der Epidermis; in Fig. 13 ist die Verhornung auf die oberste Schicht beschränkt.

Beide Figuren zeigen als Hauptmasse ihres Inhalts kleine, unregelmässig gestaltete Körper von zart blauer Färbung (Kernreste). Die Durchschnittsgrösse derselben ist in Fig. 13 erheblich kleiner.

Die Mikrokokken finden sich in Fig. 12 theils vereinzelt, theils in scharf umgrenzten Ballen oder unregelmässigen Haufen. Ihre Menge in Fig. 12 ist viel grösser als in Fig. 13; dazu kommt, dass bei den zu Fig. 12 gehörenden Parallelschnitten die Mikro-

kokken sich gleichfalls sehr zahlreich vorfanden; hingegen in den Parallelschnitten der Fig. 13 sehr spärlich.

Die (nicht mitgezeichneten) tieferen Cutisschichten bei Fig. 12 enthalten sehr wenige Rundzellen (cfr. Fig. 14) und das seitlich angrenzende Rete zeigt nur schwache Andeutungen einer activen Reizung; bei Fig. 13 dichte Anhäufung von Rundzellen (cfr. Fig. 15) und sehr erhebliche Reizung der benachbarten Retezellen.

Stellt man sich bei der Deutung auf den Standpunkt Pasteur's, sieht man in den Mikrokokken die Erzeuger der specifischen Erkrankung, so ist die immerhin (wie Fig. 13 lehrt) nennenswerthe Vermehrung der Mikrokokken bei der zweiten Impfung mit der Erschöpfungtheorie Pasteur's nicht vereinbar.

Es muss jedoch hier vom Standpunkte Pasteur's aus ein Einwand erhoben werden: es wäre denkbar, dass die Vermehrung der Mikrokokken bei der zweiten Impfung allein auf Kosten desjenigen Materials erfolge, welches bei Gelegenheit dieser zweiten Impfung (mit dem Impfstoff selbst) importirt worden ist.

Im Interesse meines Standpunktes könnte man den Gegeneinwand erheben: es müsste alsdann bei der zweiten Impfung die Entwicklung der Mikrokokken zunächst an den Wundrändern und in ihrer unmittelbarsten Nachbarschaft erfolgen, nicht wie Fig. 13 zeigt, in einer gewissen Entfernung.

Allein dieser Gegeneinwand zu meinen Gunsten wäre nicht richtig. Es entwickeln sich nämlich auch bei der ersten Impfung die Mikrokokken zunächst nicht unmittelbar an den Wundrändern und es ist auch klar, warum nicht: der Blut- oder Saftstrom ergiesst sich über die Wundränder am meisten unbehindert und kann Mikrokokken und Nährmaterial bequem fortspülen. In den ersten 12, selbst 24 Stunden nach der ersten Impfung findet man die Mikrokokken ungefähr an denselben Stellen (im Verhältniss zur Stichstelle), wie Fig. 13 zeigt, und erst am folgenden Tage wuchern die Mikrokokken aus der Tiefe bis an den Wundkanal heran, wie Fig. 12 b zeigt.

Indess eine Prüfung der Schnitte, 12 Stunden nach der zweiten Impfung, beweist, dass der angeführte Principaleinwand nicht erhoben werden kann: die Schnitte zeigen nämlich, dass, wie hier

vielfach erwähnt, von Beginn der (zweiten) Impfung an ein starker Saftstrom in den Impfbezirk hinein erfolgt; derselbe zerreibt die Kernreste des Impfbezirks zu kleinen Molekülen (Fig. 13 lässt dies im Gegensatz zu Fig. 12 erkennen), reisst die Mikrokokken aus einander und spült das ihnen etwa anhaftende Nährmaterial fort. Gelangt hingegen ein Mikrokokkus an einen Ort verhältnissmässiger Ruhe, so vermehrt er sich rasch zu einem grossen Haufen: ein solcher Ort ist die in gewissen Zwischenräumen regelmässig wiederkehrende Ausbuchtung des Stratum lucidum nach dem Stratum corneum zu (Fig. 13 c c); hier findet der Saftstrom einen todten Winkel und hier zeigen sich 12 Stunden nach der zweiten Impfung sehr ausgedehnte Mikrokokkenanhäufungen. In den folgenden Stunden wird jedoch durch die Fortdauer des Saftstromes der Impfherd weiter ausgedehnt, der bis dahin geschützte Ort wird von der Strömung erreicht und die Mikrokokkenanhäufung wird fortgespült.

Wo indess die Mikrokokken einen geschützten Ort finden, da entwickeln sie sich auch alsdann noch; als solche geschützte Orte hebe ich in Fig. 13 hervor: die innerste Auskleidung des Haarbalges (d) (hier finden die Mikrokokken sich unter der als Oberhäutchen des Haarbalges bezeichneten Schicht) und eine unzerstört gebliebene Kernhülle (e). Es ist nicht angängig, anzunehmen, dass bei der Intensität des Saftstromes an den nach diesen Orten angespülten Mikrokokken (von dem ihrerseits mitgebrachten Nährmaterial) ein genügendes Quantum habe haften bleiben können, um eine solche Vermehrung nur aus diesem Material heraus zu ermöglichen.

Bezüglich der Mikrokokken im Haarbalg (Fig. 13 d) bemerke ich, wie bereits früher erwähnt: es lässt sich nicht sicher feststellen, ob sie daselbst entstanden oder aus dem Impfbezirk nur dorthin geführt sind.

Die Hypothese vom zurückbleibenden Stoff (Gegengift-Hypothese).

Seit dem Auftreten der Pilzhypothese ist an die Möglichkeit gedacht worden: die Pilze könnten bei ihrem ersten Angriff im Organismus einen Stoff zurücklassen, der ihrem Wiedererscheinen hinderlich wäre.

Meines Wissens hat zuerst Billroth*) bezüglich der localen Begrenzung des Processes an die Auswurfsstoffe des Pilzstoffwechsels gedacht: „die Mikrokokken als organisirte Geschöpfe müssen, wo sie abgeschlossen sind, in ihren Excreten ersticken."

Baumann, Nencki, Salkowski haben dann gefunden, dass als Stoffwechselproducte der Spaltpilze Stoffe entstehen (Phenol, Kresol, Indol, Skatol etc.), welche zum Theil in Mischungen seit langer Zeit als Antiseptica angewendet werden. Dass diese Stoffe in einer gewissen Concentration die Vermehrung der Spaltpilze verhüten und dort, wo letztere vorhanden sind, dieselben tödten, ist durch eine grosse Zahl von Beobachtern festgestellt worden. Wernich hat die Einwirkung einiger neuer Stoffe dieser Reihe untersucht**) und die Hypothese vertreten, dass diese Stoffe es seien, welche die Immunität hervorrufen. Zu einer gleichen oder ähnlichen Schlussfolgerung kamen in letzter Zeit Toussaint***) und Chauveau†) bei ihren Versuchen über die Präventivimpfungen gegen Milzbrand.

Dieser Hypothese stehen chemische und physiologische Bedenken entgegen.

Chemisch war es schon schwer, bei der Erschöpfungstheorie anzunehmen, dass verschiedene Pilzarten so sehr verschieden wählerisch in ihrem Nährmaterial sein sollten; noch viel schwerer aber ist die Annahme, dass ihre Auswurfsstoffe so verschieden seien, um immer nur der einen Species verderblich zu werden. Die bisher gefundenen Stoffe gehören zu einer Reihe. Die Versuche von Wernich und allen seinen Vorgängern würden es von dieser Hypothese aus begreiflich erscheinen lassen, wenn die durch irgend

---

*) v. Langenbeck's Archiv. Bd. 20.

**) Virch. Arch. Bd.

***) Compt. rend. Juli u. August 1880.

†) Ibid. October 1880.

eine Pilzinfection entstandenen und im Körper zurückgehaltenen Stoffe gegen alle oder fast alle anderen Pilzinfectionen schützten; wie ja Lister mit der Carbolsäure nicht eine einzige Species der Pilze treffen will, sondern alle.

Noch ernster sind die physiologischen Bedenken, wie ja die Anhänger der Hypothese offenbar selbst nicht verkennen. Aus dem Culturglase werden die Auswurfsstoffe nicht exportirt: man begreift, dass sie, dort angehäuft, die weitere Entwicklung der Pilze verhüten; hingegen der thierische Körper exportirt die (bisher gefundenen in Frage kommenden) Stoffe leicht. Und wie gross ist denn die Menge dieser Stoffe, die z. B. ein oder zwei Impfpusteln von Vaccina liefern, dass die Excretionsorgane sie nicht in kürzester Zeit entfernen sollten — und doch entwickeln sich lokal die Mikrokokken nicht über die Entzündungsgrenze der beiden Pusteln hinaus; und doch schützt die normal verlaufende Entwicklung dieser beiden Pusteln für viele Jahre.

Die Hypothese setzt voraus, dass jede Pilzart ihr besonderes Excret im Körper zurücklasse, dass die verschiedenen Excrete gesondert neben einander aufbewahrt werden, und dass wenn irgend wo eine neue Infection droht, dann das Excret aus seiner Clausur sofort zur gefährdeten Stelle transportirt werde, um hier (wie im Culturglase) die Weiterentwicklung der Pilze zu verhüten.

Ich glaube, man braucht nur einfach diese Schlussfolgerungen zu ziehen, um eine Hypothese, welche lauter Hypothesen ad hoc (und solche Hypothesen) im Gefolge hat, ausreichend zu characterisiren.

Indess die Unbegreiflichkeit oder Unwahrscheinlichkeit a priori überhebt in einem solchen Falle nicht der Pflicht der sachlichen Prüfung und der erste Befund spricht zu Gunsten der Hypothese: viele Beobachter verlangen für die ausgedehnte Entwicklung der Pilze nur gewisse chemische Bedingungen; andere zugleich: einen gewissen Abschluss des Herdes, Ruhe. Meine Untersuchung hat für die Pocken einen solchen Abschluss des Impfherdes von dem Saftstrom bei ausgedehnter Entwicklung der Mikrokokken als regelmässig vorhanden ergeben. Mit einer solchen Absperrung des Herdes sind aber Verhältnisse gesetzt, ähnlich wie im Culturglase. A priori war es also möglich, dass die Dinge ebenso verliefen und es würde dann wenigstens die allererste Frage beantwortet sein,

wie es komme, dass am Ort der ersten Infection die Entwicklung der Mikrokokken nicht beständig fortschreitet, sondern nach verhältnissmässig kurzer Zeit aufhört.

Allein die weitere Beobachtung ergiebt andere Befunde:

Der Abschluss vom Saftstrom dauert 1—2 Tage, dann erfolgt der Durchbruch in das benachbarte Gewebe. Vor dem Durchbruch wie nach demselben zeigen die Mikrokokken das gleiche optische Verhalten, die gleiche Empfänglichkeit für gewisse Farbstoffe und die gleiche chemische Resistenz. Die nach meinen Befunden wirksamste Vergiftungsstelle in einem Mikrokokkenherde ist diejenige, an welcher der Abschluss vom Saftstrom ein möglichst vollständiger geworden war: wo nämlich, ausser einer eigenthümlichen (in ihrem Detail noch unklaren) Einwirkung auf die Gefässe, die Entwicklung der Mikrokokken in annähernd unversehrten Zellkernen vor sich gegangen ist; hier findet voraussichtlich keine nennenswerthe Abfuhr der Zersetzungsproducte statt (ausser durch die an sich unerhebliche Diffusion). An dieser Stelle entwickelt sich eine sehr eng begrenzte Necrose, und dennoch lässt sich innerhalb dieses kleinen, verhältnissmässig am meisten dem Culturglase gleichenden Raumes wenigstens mit unseren heutigen Hülfsmitteln eine Veränderung oder gar ein Absterben der Mikrokokken (cfr. p. 82) nicht nachweisen.

Die p. 80 und 123 angegebenen vergrösserten Mikrokokken fand ich bei der zweiten Impfung, vom zweiten Tage an, während der Impfherd von einem intensiven Saftstrom durchflossen war; also unter Bedingungen, die denen im Culturglase entgegengesetzt sind.

In dem Endstadium der ersten Impfung, wenn die secundäre Necrose in der oberen Hälfte des Impfherdes die Circulation ganz unterbrochen und somit wieder Bedingungen ähnlich denen im Culturglase hergestellt hat, entwickeln sich die Mikrokokken in ununterbrochener Reihefolge, dicht gedrängte Haufenconvolute, durch eine Mikrokokkenstrasse mit einander verbunden (Fig. 6); hier verhalten sich die Mikrokokken gegen Farbstoffe und nach ihrer Grösse genau wie in den früheren Stadien, und dass sie unter der Ansammlung ihrer Excrete (deren Abfuhr hier höchstens eine minimale sein kann) ihre Wirksamkeit nicht eingebüsst haben, muss (vorausgesetzt, dass sie überhaupt die Erzeuger der Infection sind)

ja schon daraus geschlossen werden, dass die Borke oft ein gutes Impfmittel abgiebt.

Physiologische Verhältnisse sind es, welche dem Fortwuchern der Mikrokokokken in erster Linie entgegenwirken; für die „Gegengifthypothese“ in dem Sinn: dass ein, der künftigen Entwicklung der Mikrokokken feindlicher, Stoff von der ersten Infection zurückbleibe, giebt die Beobachtung am lebenden Thier keinen Anhalt.

Die Hypothese von der Gewöhnung.

Die physiologischen Vorgänge bei der „Gewöhnung“ sind uns grösstentheils unbekannt: practisch nehmen wir sie als „Abstumpfung gewisser Nerven- oder Parenchymzellen“. Wir machen solche practische Erfahrungen hauptsächlich bei häufig wiederkehrenden, zumal in ihrer Intensität allmälig ansteigenden Einwirkungen. In dieser Beziehung bietet ja natürlich das einmalige Ueberstehen einer Infection keine Analogie. Die Hypothese ist mithin eine ganz willkürliche.

Es wird deshalb wohl genügen, wenn ich hier nur erwähne, dass bei der ersten Impfung die Zellen nahe der Impfstelle sich passiv verhalten; bei der zweiten Impfung hingegen in hohem Grade activ; bei denjenigen Processen, welche zur Gewöhnung führen, sehen wir ein dem genannten geradezu entgegengesetztes Verhalten.

Es lässt sich jedoch eher eine Analogie mit der „Gewöhnung“ finden, wenn wir letztere nicht ausschliesslich in dem angegebenen älteren Sinne nehmen, sondern in dem neueren, entsprechend den Untersuchungen über erregende und hemmende Nerven, welche ein und dasselbe Organ in entgegengesetztem Sinne beeinflussen. Indess auch die daher genommene Analogie ist eine sehr mangelhafte. Der letzte Autor über die Gewöhnung an Gifte*) bemerkt: Manche

*) Rossbach, Pflüger's Arch. Bd. 21.

Organe gewöhnen sich so, dass man nach längere Zeit fortgesetzter Vergiftung (mit Tabak, Morphium, Alkohol) gar keine Functionsanomalie an ihnen bemerkt — aber dieser Satz hat eine durch die Gabengrösse beschränkte Geltung: „auch wenn man noch so langsam und vorsichtig mit der Grösse der Giftgabe steigt, endlich kommt eine Gabe, die wieder giftig wirkt“ und der Effect ist dann der gleiche wie bei der ersten Gabe vor Eintritt der Gewöhnung. — Bei längerer Anwendung „zeigen einige Organe gar keine Beeinflussung mehr; dies könnte daher rühren, dass dieselben ihre Affinität zu den Giften eingebüsst haben, indem diejenigen Organsubstrate, welche in Folge ihrer Verwandtschaft früher mit dem Gifte Verbindungen eingingen, in Folge dieser neuen Molecularzustände zu Grunde gegangen sind*). (Es liegt hier ungemein nahe, auf ein ähnliches Verhalten des Körpers gegen Gifte hinzuweisen, die man gegenwärtig als organisirte betrachtet, insofern der Körper nach Durchseuchung mit einem Infectionsgift später nicht mehr von demselben afficirt wird.) — Dagegen spricht aber die weitere Beobachtung, dass bei schon eingetretener Gewöhnung doch grössere Giftgaben an diesen scheinbar unempfindlichen Organen wieder die alten Functionsstörungen hervorrufen.“ Rossbach führt noch zwei weitere Gründe an; er weist jene Annahme (welche einer Analogie für die Entstehung einer Immunität als Basis dienen könnte) ab.

Ich gestatte mir hierzu nur folgende Bemerkung: bei den Experimenten über Gewöhnung an Gifte wird mit einer kleinen Dosis begonnen, diese wird aus dem Körper ausgeschieden; dann folgt eine Reihe von sehr allmälig ansteigenden Dosen mit dazwischen liegenden mehr oder weniger vollständigen Intermissionen. Bei der Contagion hingegen entsteht die Immunität durch ein Gift, welches Anfangs in minimaler Dosis einwirkt, nach kurzer Frist aber in starker und immer ansteigender, ohne dass dem Körper eine Intermission gestattet wird**). Die betreffenden Zellgruppen werden von einer ununterbrochenen Folge frischer Giftmengen immer wieder von Neuem angegriffen, ehe sie Zeit gehabt haben, die eben vorausgegangene Attaque erfolgreich abzu-

*) cfr. p. 150.

**) Vielleicht besteht die Möglichkeit, bei unseren Gewöhnungsversuchen diesen von der Natur bezeichneten Weg nachzuahmen.

weisen. Es sind hiernach auch tiefer greifende Endwirkungen zu erwarten.

Es ist kein Gift bekannt, welches gleich dem Infectionsgift das erste Mal in einer ganz bestimmten Weise wirkt und dann bei einem zweiten Import nach vielen Jahren in einer geradezu entgegengesetzten Weise. Es muss bis auf weitere Untersuchungen dahingestellt bleiben, wie viel von diesem Unterschied der beiderseitigen Wirkung auf Rechnung der eben erwähnten Applicationsweise kommt, wie viel auf Rechnung der verschiedenen Qualität der beiden Giftarten.

Bezüglich des durch das Mikroscop grob wahrnehmbaren Effectes hat sich ergeben (p. 126): der Körper hat sich an das Impfgift nicht „gewöhnt“ (d. h. er ist nicht gegen das Gift „abgehärtet“), sondern er wird das erste Mal durch das Gift in seiner reactiven Thätigkeit gehemmt, das zweite Mal zu einer sehr energischen Abwehr gegen dasselbe gereizt.

Folgerung aus den Ergebnissen dieser Untersuchung.

Unter den Differenzen zwischen den Erscheinungen der ersten und zweiten Impfung (p. 126) können zwei als Ausgangspunkt einer Hypothese über die Entstehung der Immunität dienen:

die Unterbrechung der Hyperämie und Entzündung —

und die rasch eintretende Verhornung —

beide kurz nach der ersten Impfung zu constatiren und beide bei der zweiten Impfung fehlend.

Die in der Organisation des Wirbelthiers, speciell des Warmblüters fest begründete, geschlossene Kette der Hyperämie und Entzündung bildet, wie auch aus den hier mitgetheilten Beobachtungen wieder gefolgert werden muss, die Schutzwehr des Thieres gegen jeden Eindringling. Das Contagium hat, beim ersten Import, die Fähigkeit, aus dieser Kette, in einer uns unverständlichen Weise, ein Glied für eine Zeit lang auszuschalten; — beim zweiten Import hingegen, nach erlangter Immunität, sehen wir Hyperämie und Entzündung sofort stark einsetzen und stark bleiben; es müssen mithin einzelne Glieder der Kette bezüglich der Art, wie sie den Eindruck des Contagiums beantworten, umgestimmt worden sein.

Von der (durch seine sonstigen allgemeinen pathologischen Anschauungen bedingten) Meinung des einzelnen Beobachters, ob er Hyperämie und Entzündung durch die Nerven, Gefässe oder andere Gewebe, gemeinsam oder gesondert, bedingt sein lässt, wird abhängen, ob er auch diese Umstimmung sich vollzogen denken wird an Nerven, Gefässen oder anderen Geweben, gemeinsam oder gesondert.

Solche Wirkungen kennen wir mit Sicherheit (cfr. p. 147) nur an einzelnen psychischen Eindrücken: ein grauenvoller Anblick kann das erste Mal (Willen und Muskeln) „lähmen“, das zweite

Mal „zur höchsten Abwehr reizen“; dies ist nur möglich, wenn im Gefolge der „Lähmung“ eine Umstimmung eingetreten ist. Wir können in einem solchen Fall an uns diese, durch den ersten psychischen Eindruck bedingte, Umstimmung wenigstens durch eine Reihefolge von Empfindungen und Gedanken verfolgen und wir nehmen an, dass die Umstimmung durch diese Stufenfolge erzeugt wird, wenn wir auch keinen Einblick in die Processe haben, die sich hierbei an der Nervensubstanz vollziehen.

Das Impfgift kann selbst diese Umstimmung hervorrufen (also in viel unmittelbarerer und directerer Weise einwirken als der psychische Affect), es kreist 6 bis 10 Tage im Blute und greift mit immer frisch importirten Mengen die betreffenden Zellgruppen an: es hat Zeit und Gelegenheit, ihren Autbau umzuändern. Es kann aber auch das Impfgift erst einen Stoff erzeugen (an der Umgrenzung der Infection, in der Region des Impferysipels, oder in einer Drüse u. s. w.), welcher alle Zellen der in Frage kommenden Organe umprägt.

Die hier angedeutete Hypothese verlangt also eine Umprägung einzelner Theile des Organismus. Es braucht hierbei (dies gestatte ich mir noch hinzuzufügen) dem Organismus kein Molekül fortgenommen und kein Molekül zugefügt worden zu sein*).

Wird die Frage aufgeworfen, ob die Entstehung der Immunität schon allein durch die Umstimmung der Hyperämie und Entzündungsverhältnisse begreiflich erscheint, so darf diese Frage, soweit meine Kenntniss des Infectionsprocesses reicht, bestimmt bejaht werden. Man dürfte (ohne irgendwie seiner sonstigen Anschauung über die Entzündung zu präjudiciren, „da hier nicht das chemische Element im Vordergrund steht“, sondern nur die Intensität des Saftstromes) in Uebereinstimmung mit allen bisher bekannten Thatsachen noch weiter speciali-

*) Ich weiss sehr wohl, dass Rossbach zu seinen anders lautenden Anschauungen („Zugrundegehen einzelner Organsubstrate“, cf. p. 147) nicht durch bequeme Deductionen a priori, sondern durch sehr eingehende Untersuchungen gekommen ist. Ich bin zu längerer Erörterung gegen Rossbach nicht berechtigt, da ich hierauf gerichtete Untersuchungen, die ich den seinigen gegenüberstellen könnte, nicht gemacht habe; doch glaube ich meine oben ausgesprochene Ansicht aufrecht halten zu dürfen.

siren, und es würde sich dann das Detail des Vorganges der beiden Impfungen folgendermaassen gestalten (wobei ich der Uebersicht halber auch die unmittelbare Gefässalteration, ohne Vermittelung der Nerven, anführe):

Erste Impfung: Das Gift zerstört ein kleines Zellenterritorium und vermehrt sich innerhalb desselben (p. 67, 93, 99); die Vermehrung wird dadurch begünstigt, dass das Gift den Saftstrom (seitens der benachbarten Gefässe) herabsetzt.

Letzteres auf eine unbekannte Weise: —

Man kann sich vorstellen: das Gift verdichtet die Gefässe ganz unmittelbar — oder es reizt die gefässverengenden Nerven — oder es lähmt die gefässerweiternden Nerven.

Nach einer kurzen Frist wird diese Herabsetzung des Saftstromes von einer starken Erhöhung desselben abgelöst.

Auf eine unbekannte Weise: —

Man kann sich vorstellen: die Gefässe, welche 24—48 Stunden lang durch das Gift verdichtet worden waren, sind nun diesem Reiz gegenüber „ermüdet" — oder die gefässverengenden Nerven sind ermüdet — oder die gelähmten gefässerweiternden Nerven haben diese Lähmung überwunden — oder es entsteht am Locus primae affectionis in Folge der weiteren Entwicklung der Zerfallsproducte ein neuer Stoff, welcher nunmehr die Gefässe in diesem Sinne stimmt.

Der starke Saftstrom entführt nun die giftigen Stoffe aus dem ihm zugänglich gewordenen Heerd ins Blut; in diesem selbst oder in gewissen Organen (p. 81) wird das Gift unschädlich gemacht oder es wird im noch wirksamen Zustande ausgeschieden.

Während das Gift (oder ein durch seine Mitwirkung erzeugter anderer Stoff) im Blute kreist, wirkt es nun auf alle Theile (der Blutgefässe oder der gefässverengenden oder der gefässerweiternden Nerven — eventuell auf das Rete der ganzen Cutis, cfr. p. 153) in demselben Sinne, in welchem es beim Beginn der Erhöhung des Saftstroms am Ort der Infection gewirkt hat, so dass nun diese Theile von demselben Gift nicht mehr in dem früheren Sinne beeinflusst werden können.

Zweite Impfung: Das Gift zerstört ein kleines Zellenterritorium und vermehrt sich in demselben; allein die (umgepräg-

ten) Blutgefässe oder Nerven der Nachbarschaft lassen sich nun nicht mehr im Sinne der Herabsetzung des Saftstromes stimmen; vielmehr antworten sie nach den, dem Organismus sonst immanenten, Gesetzen sofort mit einer intensiven Verstärkung des Saftstromes, welcher das Gift in die allgemeine Circulation entführt (p. 123).

Es liegt nahe, anzunehmen, dass ursprünglich eine grosse Anzahl solcher Reize, die heute einfache Entzündungsreize sind, ebenso auf den Körper eingewirkt haben wie jetzt noch (bei der ersten Impfung) das Impfgift (und vermuthlich alle anderen Infectionsgifte), dass die bei jedem (oder fast jedem) Entzündungsreiz Anfangs zu constatirende, kurz dauernde Herabsetzung des Saftstromes die Marke dieser früheren Wirkungsweise ist und dass der Organismus die „Immunität“ gegen jene Entzündungsreize sich erst (im Laufe der früheren Generationen) hat erwerben müssen.

Wir neigen zu der Annahme, dass es für die Nervenzellen eine grössere Anzahl qualitativ verschiedener Reize giebt als für die meisten anderen Zellen; — denkt man sich die Umprägung an den Nerven vollzogen, so würde es am leichtesten verständlich bleiben, dass der für das Variolagift immun gewordene Körper für das Scharlachgift u. s. w. noch empfänglich ist.

Indess dies bleibt Vermuthung; das Protoplasma z. B. des Capillarrohres kann in gleicher Weise empfindlich sein, und dann könnten an ihm sich alle die Processe, welche wir heute gern mit den Nerven in Verbindung bringen, (und in gleicher Weise), abspielen.

Von diesem ungewissen Detail möge abgesehen werden.

Ich halte es für feststehend, dass die Umstimmung bezüglich der Hyperämie und Entzündung, wenn nicht der einzige, so doch ein wesentlicher Factor für die Entstehung der Immunität ist.

Es kann jedoch noch ein zweiter mitwirken:

Es hat sich ergeben, dass bei der ersten Impfung der Impfherd sehr schnell in ein vorgerücktes Stadium der Verhornung eintritt, bei der zweiten Impfung nicht. Es hat nicht festgestellt werden können, ob das zweite Mal die Verhornung nur darum unterbleibt, weil der Impfherd von einer grösseren Menge Flüssigkeit durchtränkt wird, welche das Ein-

trocknen verhindert, welche ferner vielleicht eine Restituirung einleitet — oder ob sie auch darum unterbleibt, weil das, vielleicht selbst umgeprägte, Rete von dem Gift nicht mehr in derselben Weise beeinflusst werden kann wie das erste Mal.

Wenn auch am Rete selbst eine Umprägung vollzogen sein sollte, so ist diese bestimmt nicht so weit gegangen, dass das Rete aufgehört hätte, für das Gift überhaupt empfänglich zu sein (Fig. 10 a, Fig. 13, Fig. 15 a). Die Zellen des Rete sind bei der zweiten Impfung in gleichem oder annähernd gleichem Grade zerstört wie bei der ersten Impfung.

Aber es ist sehr wohl möglich, dass bei dieser zweiten Zerstörung (welche ja doch nur der erste Act der Giftwirkung ist) aus dem umgeprägten Rete völlig andere Stoffe sich entwickeln oder abgespalten werden als bei der ersten. Das Gift hätte wohl noch die Fähigkeit, am locus primae affectionis zu zerstören, aber es fände nicht mehr die Bedingungen, um sich in unveränderter Beschaffenheit zu vermehren.

Hält man nun noch für möglich oder wahrscheinlich, wie ich es thue (p. 106), dass nicht das Gift direct die Wirkung auf die Gefässe ausübt, sondern ein Product, welches das Gift aus dem Rete abspaltet, so würde eine erfolgte Umstimmung des Rete ja auch bezüglich der Hyperämie und Entzündung das Primäre und Entscheidende sein: aus dem nicht immunen Rete spaltet das Gift ein Product ab, welches die Entzündung aufhält; aus dem umgeprägten: ein Product, welches die Entzündung beschleunigt. Man müsste alsdann (wegen der sehr verschiedenen Immunitäten) dem Rete dieselben vielfältigen Reactionsfähigkeiten zutheilen, welche wir jetzt nur den Nerven zuzuschreiben gewöhnt sind.

Dies muss dahin gestellt bleiben, bis bessere Methoden als die heutigen zur Verfügung stehen.

Nach den bisher gewonnenen Präparaten liegt es noch im Bereich des subjectiven Ermessens, ob man annehmen will, dass das Rete durch die erste Impfung eine unmittelbar grössere (von der Intensität des Saftstromes unabhängige) Widerstandsfähigkeit gegen das Impfgift erlangt hat oder nicht.

Hingegen die Umprägung derjenigen Organe, welche Hyperämie und Entzündung vermitteln, halte ich für objectiv erwiesen.

Bemerkung über die Gegner der Vaccination.

Manche Beobachter haben nach vieljährigen Erfahrungen und Studien die Vaccination verworfen.

Ich habe einen (und wie ich glaube: den wesentlichsten) Theil ihrer Schriften gelesen: — ich kann ihrer Schlussfolgerung nicht beistimmen.

Die Gründe der Gegner will ich kurz (mit Anführungszeichen) angeben:

1. „Die Vaccination nütze Nichts; die Variola sei im Lauf der drei letzten Menschenalter spontan zurückgegangen, wie andere epidemische Krankheiten im Verlauf der Entwicklung der Menschheit.“

Ich erinnere an einige bekannte Thatsachen: in Paris*) sind in den 10 Jahren von 1860 bis 1869 durchschnittlich in jedem Jahre an Variola gestorben: 517 Personen; in den ersten 10 Monaten des Jahres 1870: 6880 Personen (1700 mehr als innerhalb der ganzen vorausgegangenen 10 Jahre). In Berlin waren 1863 1270 Erkrankungsfälle von Variola (220 Todesfälle); 1864: 3319 Erkrankungsfälle (617 Todesfälle); dagegen 1870 und die erste Hälfte von 1871: 20476 Erkrankungsfälle (6478 Todesfälle). In Wien starben vom November 1871 bis Juni 1873: 4415 Personen an Pocken. Diese Zahlen widerlegen die Annahme, dass die Variola im spontanen Schwinden sei.

Die Vaccination nützt. Ich habe keine eigenen statistischen Untersuchungen und kann daher zunächst nur die schon oft citirten Zahlen erwähnen: in Berlin sind von 1758 bis 1809 durchschnittlich unter 100 Todten in jedem Jahre an Pocken gestorben:

*) Bohn, Handbuch der Vaccination. p. 34.

8,16 Personen; — nach Einführung der Impfung von 1810 bis 1870: 0,77 Personen. Die Epidemien von 1871 und 1872 (unter 100 Todten 15,70 und 3,82 an Pocken gestorben*)) haben nicht die Nutzlosigkeit der Vaccination, sondern nur die Nothwendigkeit der Revaccination (welche man die letzten 20 bis 30 Jahre vielseitig leicht genommen hatte) erwiesen. Die Militair-Behörden haben an der Revaccination immer festgehalten, zum Heil der Armee: innerhalb 1853 und 1854 starb**) in der unvollkommen revaccinirten Civilbevölkerung unter 2400 Köpfen derselben Einer an Pocken; in der gut revaccinirten Militairbevölkerung Einer unter 84500. Roth berechnet die Anzahl der Pockentodesfälle in der ganzen deutschen Armee im Kriege 1870—71 auf nur 261; die der französischen Armee wird nach einer französischen Quelle auf 23469 angegeben (Pfeiffer).

Wen diese Zahlen darum nicht überzeugen, weil sie bei ihrer Grösse aus zu vielen unter sich verschiedenen und darum bezüglich ihrer Zugehörigkeit nicht controllirbaren Einzelgruppen zusammenfliessen, der sei erinnert an zahlreiche 1870 und 1871 innerhalb enger Bevölkerungskreise***) gemachte Beobachtungen:

Die damals in Deutschland herrschende Pocken-Epidemie wurde vielfach nach kleinen Städten von 1000—2000 Einwohnern verschleppt, unter welchen je ein und derselbe Arzt seit 20—30 Jahren lebte; in einem solchen Ort kennt der Arzt Jedermann: nach übereinstimmenden Angaben dieser Collegen wurden von der Krankheit fast nur solche Personen befallen, die schon vor länger als 8 bis 10 Jahren revaccinirt worden waren, oder Kinder, bei denen man die Impfung überhaupt noch nicht vorgenommen hatte. Wenn

---

*) Guttstadt.

**) Kussmaul.

***) Als eine schlagende Statistik, welche allen berechtigten Anforderungen entspreche, hebt Pfeiffer (Gerhardt: Kinderkrankheiten, Th. 1, Abschnitt: Impfung, p. 638) die Zusammenstellungen von Flinzer über Chemnitz in Sachsen hervor. Von den 64255 Einwohnern dieser Stadt waren geimpft 53891 — ungeimpft 5712 — früher von den Blattern befallen 4652. Während der Epidemie von 1870—71 wurden nunmehr 3596 Personen befallen (5,6 pCt. der Bevölkerung) und zwar 953 Geimpfte (1,65 pCt. der geimpften Einwohner), 2643 Ungeimpfte (57,2 pCt. der nicht geimpften).

diese Collegen bei der Mühseligkeit ihrer Praxis nur selten dazu gekommen sind, eine sorgfältige Statistik aufzustellen, so darf dennoch auf ihr summarisches Urtheil um so mehr Gewicht gelegt werden, als die Einsassen des kleinen Bevölkerungskreises, bei gleichen wirthschaftlichen Verhältnissen und Lebensgewohnheiten, in beständigem innigen Verkehr mit einander leben. Am kleinen Ort überspringen die intimen Beziehungen der einzelnen Familien erfahrungsgemäss alle Absperrungsmaassregeln: das Contagium wird ungehindert verschleppt, und wenn dennoch fast Alle, die vor nicht zu langer Zeit geimpft waren, verschont bleiben, so ist eine andere Möglichkeit als die des Schutzes durch die voraufgegangene Vaccination ausgeschlossen. Die Ausnahmefälle, in denen auch Geimpfte befallen wurden, zeigten fast sämmtlich einen besonders milden Verlauf der Krankheit*).

Endlich darf ich auf die Ergebnisse dieser Arbeit hinweisen: die Thiere wurden ein und derselben Infection bei andauernd gleichen Aussenverhältnissen und gleicher Nahrung zweimal nach einander unterworfen; die erste Infection vermochte die natürlichen Schutzwehren des Organismus (Hyperämie und Entzündung) auszuschalten, und so erzeugte sie eine 10—12 Tage andauernde, mit Fieber einhergehende Krankheit — bei der zweiten Infection fanden sich die angegebenen Schutzwehren des Organismus in promptester Wirksamkeit, so dass die Krankheit fieberlos in 3 bis 4 Tagen verlief.

2. „Mit der Vaccination seien oft Syphilis und Scrophulose übertragen worden." — Uebertragung der Scrophulose ist nicht zu erweisen, nicht zu bestreiten: diese Behauptung ist daher eine ganz willkürliche. Uebertragung von Syphilis ist erfolgt.

---

*) Uebrigens muss bezüglich dieser Ausnahmefälle auch daran erinnert werden, dass der Arzt (bei der Frage, ob eine Impfung zu wiederholen sei oder nicht) genöthigt ist, sich auf die „characteristischen Erscheinungen" des Jenner'schen Bläschens zu verlassen, obwohl er weiss, dass dieselben zuweilen trügen (cf. p. 2). Und ich will bei dieser Gelegenheit noch ausdrücklich sagen, was wohl selbstverständlich ist: dass nach übereinstimmendem Urtheil dieser Collegen und vieler besonnener Laien (Verwaltungsbeamte, Gutsbesitzer, Geistliche, Lehrer), welche ich gefragt habe, eine sehr grosse Anzahl Bewohner der kleinen Städte und des flachen Landes der Vaccination dauernd entzogen bleiben würde, sobald dieselbe nur facultativ, nicht obligatorisch angeordnet wäre.

Bleibt der Impfarzt sich dieser Gefahr stetig bewusst, so wird dies seinen Blick bei der gewissenhaften Prüfung des Stammimpflings schärfen; es scheint, dass das specifisch syphilitische Virus nicht so leicht in den Inhalt des Impfbläschens hineingespült wird, wie das specifische Vaccinagift: es ist daher die Vorschrift rationell, nur klare Lymphe zu verpflanzen, nicht blutige (nicht wegen der Ansteckung der Syphilis durch das Blut, sondern wegen der durch das Bluttröpfchen erwiesenen tieferen Verletzung, welche Producte aus der eigentlichen Cutis herausfördert). Auch ein höheres Alter des Stammimpflings (5—12 Monate) mag verlangt werden. Ich gestatte mir den Impfärzten zwei von mir gemachte*) Vorschläge zur freundlichen Erwägung mitzutheilen: das Vaccinationsgift ist resistenter resp. im Impfbläschen concentrirter als das syphilitische — abgesehen von dem üblichen Glycerin verdienen Zusätze von schwacher Kalilösung u. s. w. (trotz der bekannten Experimente über die Resistenz des syphilitischen Virus gegen solche Beimischungen) versucht zu werden. Und ferner: die bisherigen negativen Versuche zur Erzeugung künstlicher Lymphe dürfen von neuen Versuchen nicht abschrecken; ich glaube: die vortrefflich geleiteten Impf-Institute von Hamburg, Petersburg und vieler anderen Orte sind in der Lage, solche Versuche vorzunehmen.

3. „Abgesehen von dieser Uebertragung von Dyscrasien wird durch die ganz normale Vaccination zuweilen eine länger andauernde Kränklichkeit, speciell eine andauernd erhöhte Reizbarkeit der Cutis, zuweilen der Respirations-Schleimhaut erzeugt.“ — Dieser Einwand ist richtig. Ich halte für möglich, dass die von mir gemachten Vorschläge auch in dieser Beziehung günstig einwirken werdeu. Sollte sich herausstellen (was vorläufig noch unentschieden ist), dass die Immunität zu ihrer Entstehung des Impferysipels nicht bedarf, so liesse sich die auf die Impfung folgende locale Entzündung prophylactisch durch örtliche Behandlung ermässigen; nach meinen Beobachtungen treten die hier sub 3. genannten Folgen fast nur in denjenigen Fällen auf, in welchen das Impferysipel eine grössere Ausdehnung erreicht hat und es ist die Möglichkeit vorhanden, dass in den Producten der erysipelatös entzündeten Stelle auch die einzige Ursache jener Nebenfolgen zu suchen ist.

*) Berliner klin. Wochenschr. 1874 und 1880. No. 41.

Aber auch wenn die sub 2. und 3. angegebenen Folgen sich nie ganz beseitigen liessen, ist doch die Erwägung entscheidend: der Nutzen, welcher der Gesammtheit aus der Vaccination erwächst, ist ausserordentlich gross im Verhältniss zu dem Schaden, welcher beim Zusammenfassen aller unerfreulich verlaufenden Fälle gestiftet wird — so tief beklagenswerth auch die kleinste Schädigung ist, welche wir bona fide anrichten. Dies ist die schmerzliche Unvollkommenheit aller menschlicher Maassnahmen.

Schluss-Betrachtung.

Es besteht bei den Beobachtern im Bereich der Pathologie die an sich gerechtfertigte Neigung, nach specifischen Veränderungen der Gewebe zu suchen. Man ging nicht so weit, vorauszusetzen, dass jedem der verschiedenen Entzündungsreize eine besondere (anatomisch oder physiologisch nachweisbare) Veränderung entspreche; aber man erwartete eine derartige Veränderung als die Wirkung solcher Reize, welche cyklisch ablaufende Processe in ihrem Gefolge hatten.

Auf dem Gebiete der Infectionskrankheiten, speciell der Pocken, sind im Laufe der Zeit sehr verschiedene in mortuo aufgefundene Zustände einzelner Zellgruppen als solche specifische Wirkungen des Giftes gedeutend worden — schon nach wenigen Jahren wurden sie als nicht specifisch erkannt.

Unzweifelhaft wirkt das Pockengift auf den Atomencomplex einer Zelle in anderer Weise als z. B. das Scharlachgift, und die Todesart der Pockenzellen ist gewiss verschieden von derjenigen der Scharlachzelle — wir kennen jedoch keine Methode, durch welche die Differenzen in dem Ablauf dieser Todesarten festgestellt werden könnten.

Dürfen wir hoffen, dass diese Methode gefunden werde?

Die physiologischen Actionen gesunder Zellen erscheinen einförmig gegenüber der (für unser heutiges Wissen anscheinend) sehr grossen Verschiedenartigkeit der Reize, welche die Actionen auslösen — das mikroscopische Bild der Zelle zeigt Nichts, wodurch ihre Leistung verständlich würde. Dem entsprechend sind auch die pathologischen Befunde einförmig gegenüber der anscheinend sehr grossen Verschiedenheit der Krankheitsreize. Das Specifische

liegt in der Art des chemischen Angriffs, welche wir noch nicht begreifen; Entzündung, trübe Schwellung, fettige Entartung, Necrose, Alles, was wir sehen, sind Folgen, Ausgänge. Aus der Anordnung und Vertheilung der Krankheitsheerde sind Schlüsse für die „Diagnose“ der Krankheit häufig berechtigt: aber unsere Einsicht in die zu Grunde liegenden Vorgänge wird dadurch nicht gefördert.

Virchow, der berufen ist, der Pathologie eine Prognose zu stellen, sagt*): „Von principieller Bedeutung würde es sein, wenn sich ergäbe, dass das Pockencontagium eine ganz besondere Veränderung an gewissen Zellen oder Zellgruppen hervorbrächte, die sonst gar nicht bekannt ist.“ Aus dieser Aeusserung darf wohl geschlossen werden, dass Virchow das Erkennen specifischer Veränderungen in absehbarer Zeit für erreichbar halte.

*) Arch. Bd. 79. p. 213.

Erklärung der Figuren.

Figur 1. 40 Stunden nach der ersten Impfung. $\left(\frac{65}{1}\right)$ (p. 7.)

a Impfverletzung.

b a c d Specifische Impfzone, a centraler Theil derselben, b und c flügelartige Ausläufer, d Uebergang der Impfzone in den Papillartheil der Cntis.

e, f Zone der trüben Schwellung.

g, h Zone der Reizung.

i Durchbruchstelle von der specifischen Impfzone durch die Zone der Reizung in den bindegewebigen Theil der Cutis.

k, k verdichtete Stelle (p. 14 u. 114).

l Unterer Abschnitt des epithelialen centralen Theils der Impfzone mit dichtgelagerten Mikrokokkenballen und der primären Necrose.

Figur 2. 24 Stunden nach der ersten Impfung. Innerer Theil der Reizungszone (homogene Immersion $\frac{520}{1}$). Methylviolett, Pikrinsäure (p. 39).

a Ausläufer des Flügels der Impfzone (Fig. 1. b.).

b Zone der Reizung.

c Säulenartige Gestalt der Zerfalls-Figuren der Impfzone.

d Säulenbildung innerhalb einer unversehrten Kernhülle der Reizungszone.

e Dichte Lagerung der Kerne.

Figur 3. 24 Stunden nach der ersten Impfung. Aeusserer Theil der Reizungszone (homogene Immersion; $\frac{520}{1}$). Methylviolett, Pikrinsäure (p. 40).

a Lückenbildung um den Kern (p. 41).

b Vollständige Lücke.

Figur 4. 40 Stunden nach der ersten Impfung*). Zone der trüben Schwellung (homogene Immersion; $\frac{520}{1}$). Methylviolett.

a, c, d Verschiedenes Verhalten des Kerns (p. 28).

---

*) Der Färbungsunterschied zwischen Kern und Protoplasma ist im Druck viel grösser ausgefallen, als er im Präparat war.

Figur 5. 40 Stunden nach der ersten Impfung. Primäre Necrose in der Impfzone (homogene Immersion; $\frac{560}{1}$). Methylviolett (p. 22).

a Kernzerfalls-Figuren.
b Mikrokokken in Ballenform.
c Mikrokokken in Schlauchform.
d Primäre Necrose.

Figur 6. 8 Tage nach der ersten Impfung. Secundäre Necrose (homogene Immersion, $\frac{560}{1}$). Methylviolett (p. 57).

a Mikrokokken in Ballenform.
b Vereinzelte Mikrokokken.
c Eigenthümliche Figur (p. 59).

Figur 7 und 8. (Taf. II.) 96 Stunden nach der ersten Impfung. Erste Wirkung des Impfgiftes. (Fig. 7 $\frac{175}{1}$; Fig. 8 homogene Immersion, $\frac{560}{1}$) (p. 95).

a Impfherd, 4 Tage alt; Pfeil: Richtung der Impfverletzung.
b Neugebildetes Stratum corneum unter diesem Impfherd.
c Neuer Impfherd, durch Selbst-Infection von a aus, und zwar von dem linken Theile desselben, entstanden, wenige Stunden alt.
d Neues Rete Malpighii unter dem zweiten Impfherd.
e Erster Beginn der Verhornung an der oberen Grenze desselben.
f Haar, durch dessen Lymphgang Stoffe aus a in die Tiefe geleitet worden und nach c eingebrochen waren.

Figur 9. (Taf. III.) 5 Tage nach der ersten Impfung. Spalträume im Protoplasma der Retezellen. (Homogene Immersion. $\frac{560}{1}$). Methylviolett (p. 46).

a Erweiterung präformirter Spalträume.
b Starke Aufblähung des Kerns*).
c Kernbröckel in den Spalträumen (p. 51).

Figur 10. (Taf. III.) Zweite Impfung; 15 Stunden nach derselben. (Homogene Immersion, $\frac{520}{1}$). Methylviolett.

a Ausläufer des Flügels der Impfzone mit den Kernzerfallsfiguren.
b Zone der Reizung.
c Höhlenbildung in derselben (p. 113).

---

*) Im Präparat und in der Zeichnung war die bevorstehende Zertheilung des geschwellten Kernes b durch scharf hervortretende Grenzlinien der sich bildenden Theilstücke ausgedrückt; im Druck sind in der Mitte des Kernes diese Grenzlinien verwischt.

Figur 11. (Taf. III.) 40 Stunden nach der zweiten Impfung; Reizungszone. (Homogene Immersion, $\frac{520}{1}$). (Methylviolett, Pikrinsäure.) (p. 117.)
a Faserige Zeichnung der Kernfiguren*).
b Sehr dichte Lagerung der färbbaren Kernpunkte.
c Scharfes Hervortreten der Zellgrenzen.

Figur 12 und 13. (Taf. IV.) Sitz und Menge der Mikrokokken bei beiden Impfungen. (Immersion, $\frac{450}{1}$). Methylviolett(p.140).
Figur 12. 40 Stunden nach der ersten Impfung.
a Verhornung sehr ausgedehnt.
b Mikrokokken dicht am Wundkanal.
Figur 13. 40 Stunden nach der zweiten Impfung.
a Verhornung nur an der Oberfläche.
c c Andeutung der Ausbuchtungen des Stratum lucidum nach dem Stratum corneum.
d Mikrokokken unter der innersten Begrenzung des Haarbalges (cfr. Fig. 8. f.).
e Mikrokokken in Ballenform (Kernhülle).

Figur 14 und 15. (Taf. III.) Anzahl der Rundzellen bei beiden Impfungen ($\frac{175}{1}$; p. 97 u. 127).
Figur 14. 48 Stunden nach der ersten Impfung.
Figur 15. 15 Stunden nach der zweiten Impfung.
a Impfherd.
b Gegend der kleinsten Kerntrümmer dicht unterhalb desselben.
c Rundzellen im bindegewebigen Theil der Cutis dicht unter dem Impfherd.
d Neugebildetes Rete der Reizungszone.
e Haar.
f Haarbalgzellen.

Figur 16. (Taf. IV.) Erste Impfung eines Schafes; 6 Tage nach derselben; Zelle aus der Reizungszone. Bildung von Kernpunkten im Protoplasma (p. 51 und p. 87).
16. a. $\frac{300}{1}$
16. b. homogene Immersion. $\frac{560}{1}$

Figur 17. (Taf. IV.) Aus gleichem Ursprung wie Fig. 16. (Homogene Immersion; $\frac{560}{1}$). Schichtenartige Anordnung des Protoplasmas (p. 56).

---

*) Im Präparat und in der Zeichnung waren die einzelnen Kernfasern ganz scharf umgrenzt; im Druck erscheinen sie verwischt.

Errata.

Seite 6, Zeile 4 von unten anstatt den lies: der.
Seite 59, Zeile 11 von unten anstatt 8.c. lies: 6.c.

Gedruckt bei L. Schumacher in Berlin.



W. Grohmann del.

Alb. Schütze Lith. Inst. Berlin





W. Grohmann del.

Alb. Schütze lith. Inst. Berlin



Taf. III.

9. $\frac{560}{1}$

13.

10. $\frac{52}{1}$

14.

$\frac{175}{1}$

11 $\frac{520}{1}$

$\frac{175}{1}$

W. Grohmann del.

Alb. Schütze lith.





et

Alb. Schütze Lith. Inst. Berlin





